EMS
Erlangga
Medical
Series
At a Glance
FARMAKOLOGI
MEDIS
Edisi Kelima
M.J. NEAL

UNDANG-UNDANG REPUBLIK INDONESIA
NOMOR 19 TAHUN 2002
TENTANG HAK CIPTA

PASAL 72
KETENTUAN PIDANA
SANKSI PELANGGARAN

At a Glance
FARMAKOLOGI MEDIS

MICHAEL J. NEAL

Profesor Emeritus Bidang Farmakologi
Kings College London
Mantan Ketua Program Studi Farmakologi
United Medical and Dental Schools of
Guy's and St Thomas's Hospital
St Thomas's Hospital
London

Edisi Kelima

PENERBIT ERLANGGA
Jl. H. Baping Raya No. 100
Ciracas, Jakarta 13740
http://www.erlangga.co.id
e-mail:editor@erlangga.net
(Anggota IKAPI)

Daftar Isi

Prakata

Buku ini ditulis terutama untuk mahasiswa kedokteran, tetapi juga bisa digunakan oleh mahasiswa dan saintis pada disiplin ilmu lain yang menginginkan pengantar dasar dan ringkas mengenai farmakologi.

Teks dalam buku ini telah diminimalkan agar pembaca dapat memahami gambar. Akan tetapi, pada setiap bab saya telah berusaha untuk menjelaskan bagaimana obat memberikan efeknya dan menggambarkan secara garis besar kegunaan obat tersebut.

Dalam edisi kelima ini seluruh bab telah diperbarui. Recommended International Nonproprietary Names (rINN) telah digunakan untuk sebagian besar obat-obatan. Akan tetapi, sesekali saya menggunakan istilah adrenalin dan noradrenalin di samping istilah-istilah yang digunakan rINN, yaitu epinefrin dan norepinefrin.

Bagaimana menggunakan buku ini

Setiap bab (daftarnya ada pada halaman 5) menyajikan suatu topik khusus, kurang-lebih sesuai untuk kuliah selama 60 menit. Pemula dalam farmakologi sebaiknya mulai pada Bab I dan pertama-tama harus membaca sekilas teks pada halaman kiri (yang kadang-kadang berlanjut sampai halaman kanan di atas garis batas) dari beberapa bab, hanya menggunakan gambar sebagai petunjuk.

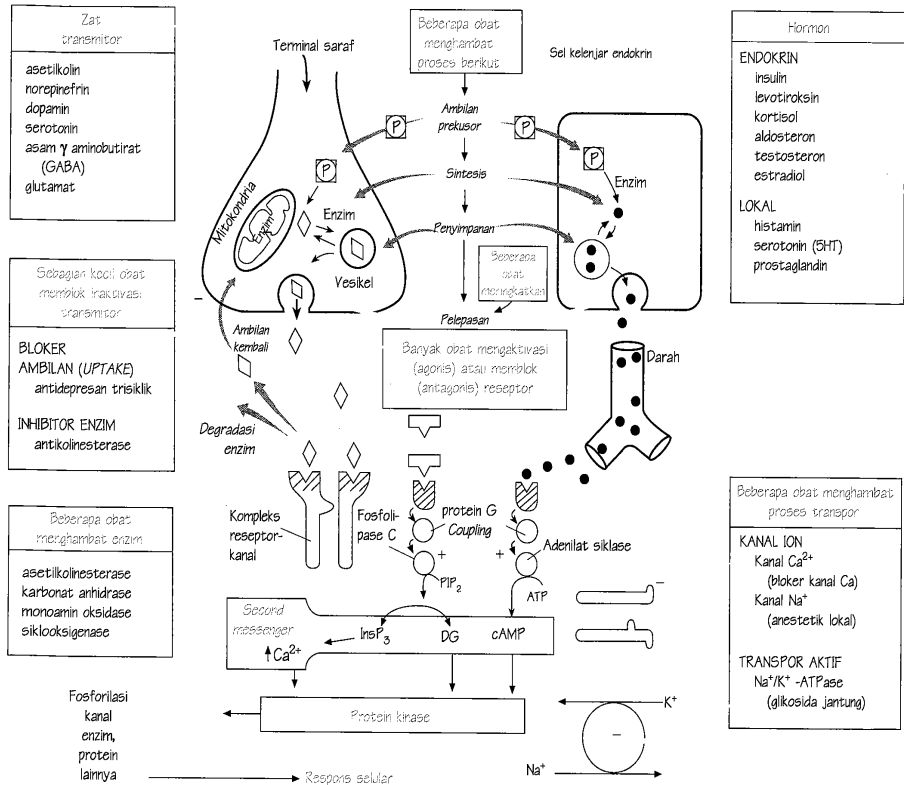
Bila gambaran umum telah dipahami, mungkin akan lebih baik jika berkonsentrasi pada satu *gambar* untuk suatu waktu tertentu. Beberapa cukup membingungkan dan tentunya tidak dapat diperoleh dalam 'sekilas pandang'. Setiap gambar harus dipelajari dengan teliti dan dipelajari seluruhnya bersama dengan keterangan/uraian gambar (halaman kanan). Karena banyak obat muncul dalam lebih dari satu bab, telah disediakan banyak referensi silang. Saat mempelajari lebih jauh bab-bab dalam buku ini, penggunaan referensi silang ini akan memberikan penguat ingatan yang berharga serta pemahaman yang lebih baik akan kerja obat. Begitu informasi telah dipahami, selanjutnya gambar-gambar membutuhkan pengamatan yang lebih dibandingkan sekedar pengamatan singkat untuk menyegarkan ingatan.

Gambar-gambar yang ada sangat diagramatis dan tidak berdasar skala.

Bacaan lanjutan

British National Formulary. British Medical Association and The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London (sekitar 800 halaman). BNF ini diperbarui dua kali dalam setahun.

Rang, H.P., Dale, M.M, Ritter, J. M. & Moore, P. (2003) *Pharmacology,* 5th ed. Churchill Livingstone, Edinburgh (16 halaman).

1 Pendahuluan: prinsip kerja obat

Farmakologi medis adalah ilmu mengenai zat-zat kimia (obat) yang berinteraksi dengan tubuh manusia. Interaksi-interaksi ini dibagi menjadi dua jenis:

- **farmakodinamik**, yaitu efek obat terhadap tubuh, dan
- **farmakokinetik**, yaitu bagaimana tubuh mempengaruhi obat dengan berlalunya waktu (yaitu absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi).

Cara tersering suatu obat dapat menghasilkan efek terlihat pada gambar. Sebagian kecil obat (misalnya karbon aktif, diuretik osmotik) bekerja dengan menggunakan sifat fisikokimianya, dan ini disebut kerja obat **nonspesifik.** Beberapa obat bekerja sebagai substrat palsu atau inhibitor untuk **sistem transpor** (kanan bawah) atau **enzim** (kiri bawah) tertentu. Akan tetapi, sebagian besar obat menghasilkan efek dengan bekerja pada molekul protein spesifik, yang biasanya terletak pada membran sel. Protein-protein ini disebut **reseptor** (▽) dan secara normal protein ini akan memberikan respons terhadap zat-zat kimia endogen dalam tubuh. Zat-zat kimia ini dapat berupa **zat-zat transmitor** sinaps (kiri atas, ◊) atau **hormon** (kanan atas ●). Sebagai contoh, asetilkolin adalah zat transmitor yang dilepaskan dari ujung saraf motorik dan zat ini mengaktivasi reseptor pada otot skelet, mengawali serangkaian peristiwa yang menghasilkan kontraksi otot. Zat kimia (misalnya asetilkolin) atau obat yang mengaktivasi reseptor dan menghasilkan respons disebut **agonis**. Beberapa obat, yang disebut **antagonis** (▽), berikatan dengan reseptor namun tidak mengaktivasinya. Antagonis menurunkan kemungkinan zat transmitor (atau agonis lain) berikatan dengan reseptor sehingga mengurangi atau memblok kerja zat transmitor tersebut.

Aktivasi reseptor oleh agonis atau hormon digabungkan dengan respons fisiologis atau biokimia oleh mekanisme transduksi (bawah tengah) yang sering (namun tidak selalu) melibatkan molekul yang disebut ***'second messenger'***(▭).

Interaksi antara obat dan tempat ikatan pada reseptor tergantung pada terpenuhinya 'kesesuaian' antara kedua molekul tersebut. Makin erat kesesuaian dan makin banyak ikatan (biasanya nonkovalen), makin kuat gaya tarik di antara kedua molekul tersebut, dan makin tinggi **afinitas** obat terhadap reseptor. Kemampuan suatu obat untuk berikatan dengan satu jenis reseptor tertentu disebut **spesifisitas**. Tidak ada obat yang benar-benar spesifik, namun banyak obat yang bekerja relatif **selektif** pada satu jenis reseptor.

Obat-obat diresepkan untuk menghasilkan efek terapeutik, namun seringkali menghasilkan **efek yang tidak diharapkan** (Bab 45), yang bervariasi mulai dari efek yang tidak berarti (misalnya mual ringan) sampai efek yang fatal (misalnya anemia aplastik).

Reseptor

Reseptor adalah molekul protein yang secara normal diaktivasi oleh transmitor atau hormon. Saat ini banyak reseptor yang telah diklon dan diketahui urutan asam aminonya. Terdapat empat jenis utama reseptor seperti yang disebut di bawah ini.

1 *Agonist (ligand)-gated channel* terdiri dari subunit protein yang membentuk pori sentral (misalnya reseptor nikotin, Bab 6; reseptor asam γ-aminobutirat (GABA), Bab 24).

2 *G-protein coupled receptor* (reseptor yang mengikat protein G) (lihat di bawah) membentuk suatu kelompok reseptor dengan tujuh heliks yang membentuk membran. Reseptor ini berkaitan (biasanya) dengan respons fisiologis oleh *second messenger*.

3 Reseptor inti untuk hormon steroid (Bab 34) dan hormon tiroid (Bab 35) terdapat dalam inti sel dan mengatur transkripsi dan selanjutnya sintesis protein.

4 *Kinase-linked receptor* (reseptor terkait-kinase) adalah reseptor permukaan yang mempunyai (biasanya) aktivitas tirosin kinase intrinsik. Yang termasuk reseptor ini adalah reseptor insulin, sitokin, dan faktor pertumbuhan (Bab 36).

Zat-zat transmitor adalah zat-zat kimia yang dilepaskan dari ujung saraf kemudian berdifusi sepanjang celah sinaps dan terikat pada reseptor. Ikatan ini mengaktivasi reseptor dengan mengubah konformasinya, dan memicu serangkaian peristiwa pascasinaps yang menghasilkan, sebagai contoh, kontraksi otot atau sekresi kelenjar. Setelah dilepaskan, transmitor diinaktivasi (bagian kiri gambar) baik dengan degradasi enzimatik (misalnya asetilkolin) maupun dengan ambilan kembali (misalnya norepinefrin (noradrenalin), GABA). Banyak obat bekerja dengan cara mengurangi ataupun memperkuat transmisi sinaps.

Hormon adalah zat-zat kimia yang dilepaskan ke dalam peredaran darah; hormon menghasilkan efek fisiologis pada jaringan yang memiliki reseptor hormon tersebut. Obat dapat berinteraksi dengan sistem endokrin dengan cara menghambat (misalnya obat antitiroid, Bab 35) atau meningkatkan (misalnya obat antidiabetik oral, Bab 36) pelepasan hormon. Obat lain berinteraksi dengan reseptor hormon dengan cara mengaktivasi (misalnya obat anti-inflamasi nonsteroid, Bab 33) atau memblok reseptor tersebut (misalnya antagonis estrogen, Bab 34). Hormon lokal (autakoid), seperti histamin, serotonin (5-hidroksitriptamin, 5HT), kinin, dan prostaglandin, dilepaskan pada proses patologis. Kadang-kadang efek histamin dapat diblok dengan antihistamin (Bab 11), dan obat-obat yang memblok sintesis prostaglandin (misalnya aspirin) secara luas digunakan sebagai obat-obat antiinflamasi (Bab 32).

Sistem transpor

Membran sel lipid merupakan penghalang transpor molekul hidrofilik ke dalam atau ke luar sel.

Kanal ion adalah pori selektif pada membran yang memungkinkan transfer ion menurut gradien elektrokimianya. Keadaan terbuka dan tertutupnya kanal dikendalikan oleh potensial membran (*voltage-gated channel*) atau oleh zat-zat transmitor (*ligand-gated channel*). Beberapa kanal (misalnya kanal Ca^{2+} pada jantung) dapat berupa *voltage* dan *transmitter gated* sekaligus. *Voltage-gated channel* untuk natrium, kalium, dan kalsium mempunyai struktur dasar yang sama (Bab 5) dan terdapat beberapa subtipe untuk setiap kanal. Contoh penting obat yang bekerja pada *voltage-gated channel* adalah *bloker kanal kalsium* (Bab 16) yang memblok kanal kalsium tipe-L pada otot polos pembuluh darah dan jantung, dan *anestetik lokal* (Bab 5) yang memblok kanal natrium pada saraf. Beberapa obat *antikonvulsan* (Bab 25) dan beberapa obat *antiaritmia* (Bab 17) juga memblok kanal Na^+. Tidak ada obat yang berguna secara klinis yang bekerja secara primer pada kanal K^+ *voltage-gated*, kecuali obat-obat *antidiabetes oral* yang bekerja pada tipe kanal K^+ yang berbeda yang diatur oleh adenosin trifosfat intraselular (ATP, Bab 36).

Proses transpor aktif digunakan untuk mentransfer zat-zat melawan gradien konsentrasinya. Proses ini menggunakan molekul pembawa khusus pada membran dan membutuhkan energi metabolik. Terdapat dua contoh berikut ini.

1 *Pompa natrium.* Pompa ini mengeluarkan ion Na^+ dari dalam sel melalui mekanisme yang menggunakan energi dari ATP dan melibatkan enzim adenosin trifosfatase (ATPase). Molekul pembawa diperlukan untuk mentransfer ion K^+ ke dalam sel. *Glikosida jantung* (Bab 18) bekerja dengan menghambat Na^+/K^+-ATPase. Proses transpor Na^+ dan/atau Cl^- pada ginjal dihambat oleh beberapa *diuretik* (Bab 14).

2 *Transpor norepinefrin. Antidepresan trisiklik* (Bab 28) memperpanjang kerja norepinefrin dengan memblok ambilan kembali norepinefrin ke dalam ujung saraf pusat.

Enzim

Enzim merupakan protein katalis yang meningkatkan kecepatan reaksi kimia dalam tubuh. Obat-obat yang bekerja dengan menghambat enzim antara lain: *antikolinesterase*, yang memperkuat kerja asetilkolin (Bab 6 dan 8); *inhibitor karbonat anhidrase,* yaitu suatu diuretik (yang meningkatkan aliran urin, Bab 14); *inhibitor monoamin oksidase*, yaitu antidepresan (Bab 28); dan inhibitor *siklooksigenase* (misalnya aspirin, Bab 32).

Second messenger

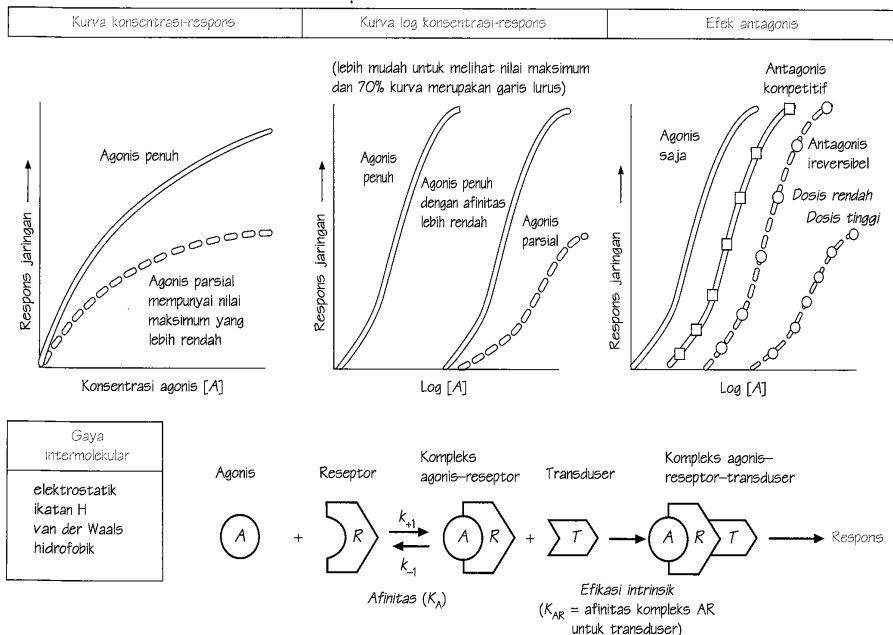
Second messenger merupakan zat-zat kimia yang konsentrasi intraselularnya meningkat atau, menurun (lebih jarang) sebagai respons terhadap aktivasi reseptor oleh agonis, dan memicu proses-proses yang akhirnya menimbulkan respons selular. *Second messenger* yang paling banyak dipelajari adalah: ion Ca^{2+}, adenosin monofosfat siklik (cAMP), inositol-1,4,5-trisfosfat ($InsP_3$) dan diasilgliserol (DG).

cAMP dibentuk dari ATP oleh enzim adenilat siklase, sebagai contoh, pada saat adrenoseptor-β distimulasi. cAMP mengaktivasi suatu enzim (protein kinase A), yang memfosforilasi protein (enzim atau kanal ion) dan menimbulkan suatu efek fisiologis.

$InsP_3$ dan DG dibentuk dari fosfatidilinositol-4,5-bisfosfat membran melalui aktivasi fosfolipase C. Kedua *messenger* ini, seperti cAMP, dapat mengaktivasi kinase, namun $InsP_3$ melakukan hal ini secara tidak langsung dengan memobilisasi simpanan kalsium intraselular. Beberapa efek muskarinik dari asetilkolin dan efek α_1-adrenergik termasuk dalam mekanisme ini (Bab 7).

Protein G

Stimulasi adenilat siklase dan fosfokinase C setelah aktivasi reseptor diperantarai oleh suatu kelompok protein pengatur (protein G) yang mengikat guanosin trifosfat (GTP). Kompleks reseptor-agonis menginduksi perubahan konformasi protein G, menyebabkan subunit-α-nya berikatan dengan GTP. α-GTP berdisosiasi dari protein G dan mengaktivasi (atau menghambat) enzim. Sinyal terhadap enzim berakhir karena α-GTP mempunyai aktivitas GTPase intrinsik yang menginaktivasi dirinya sendiri dengan cara menghidrolisis GTP menjadi guanosin difosfat (GDP). α-GDP kemudian berikatan kembali dengan subunit βγ protein G.

2 Interaksi obat–reseptor

Jaringan dalam tubuh hanya mempunyai sedikit respons dasar pada saat terpapar dengan agonis (misalnya kontraksi otot, sekresi kelenjar) dan hubungan kuantitatif antara respons-respons fisiologis ini dengan konsentrasi agonis dapat diukur dengan menggunakan **bioassay**. Bagian pertama pada interaksi obat-reseptor, yaitu **ikatan obat pada reseptor**, dapat dipelajari secara tersendiri menggunakan ***binding assay***.

Melalui penelitian telah ditemukan bahwa pada banyak jaringan dan agonis, bila respons diplot terhadap konsentrasi obat, maka dihasilkan suatu kurva yang seringkali berbentuk hiperbola (**kurva konsentrasi-respons,** kiri atas). Pada prakteknya, seringkali lebih mudah untuk memplot respons terhadap logaritma konsentrasi agonis (**kurva log konsentrasi-respons,** atas tengah). Dengan mengasumsikan bahwa interaksi obat (*A*) dan reseptor (*R*) (gambar bawah) memenuhi hukum aksi massa, maka konsentrasi kompleks obat-reseptor (*AR*) dapat dirumuskan menjadi:

$$[AR] = \frac{[R_0]\,[A]}{K_D + [A]}$$

di mana R_0 = konsentrasi total reseptor, A = konsentrasi agonis, K_D = konstanta disosiasi, dan AR = konsentrasi reseptor yang ditempati.

Karena ini merupakan persamaan untuk hiperbola, maka bentuk dari kurva dosis-respons dapat dijelaskan bila respons proporsional secara langsung terhadap [*AR*]. Namun yang patut disayangkan, teori sederhana ini tidak dapat menjelaskan temuan eksperimental lainnya–beberapa agonis, yang disebut **agonis parsial**, tidak dapat menimbulkan respons maksimum yang sama seperti agonis penuh, bahkan bila agonis ini mempunyai afinitas yang sama terhadap reseptor (kiri atas dan tengah atas, ⊂⊃).

Maka, selain mempunyai afinitas terhadap reseptor, suatu agonis mempunyai sifat kimia lain, yang disebut **efikasi intrinsik**, yaitu kemampuannya menimbulkan respons bila terikat pada suatu reseptor (gambar bawah).

Antagonis kompetitif tidak mempunyai efikasi intrinsik dan dengan menempati suatu bagian reseptor, antagonis ini secara efektif menyebabkan dilusi konsentrasi reseptor. Hal ini menyebabkan kurva log konsentrasi-respons bergeser paralel ke kanan (kanan atas, □), tapi respons maksimum tidak ditekan. Sebaliknya, **antagonis ireversibel** menekan respons maksimum (kanan atas, ○). Akan tetapi, pada konsentrasi rendah, pergeseran paralel kurva log konsentrasi-respons bisa terjadi tanpa pengurangan respons maksimum (kanan atas, ○). Karena antagonis ireversibel mempunyai efek melepaskan reseptor dari sistem, maka sangatlah jelas bahwa tidak semua reseptor perlu ditempati untuk menimbulkan respons maksimum (artinya, di situ terdapat **simpanan reseptor**).

Ikatan obat pada reseptor

Gaya intermolekular

Molekul-molekul obat di lingkungan sekitar reseptor pada mulanya ditarik oleh gaya elektrostatik yang mempunyai kisaran relatif panjang. Selanjutnya, bila molekul mempunyai bentuk yang sesuai untuk menempati tempat ikatan pada reseptor, ikatan hidrogen dan gaya van der Waals segera mengikat obat pada reseptor. Antagonis ireversibel terikat pada reseptor dengan ikatan kovalen yang kuat.

Afinitas

Afinitas adalah ukuran seberapa kuat suatu obat berikatan dengan reseptornya. Afinitas ditandai dengan konstanta disosiasi kese-

imbangan (K_D), yang merupakan rasio konstanta kecepatan untuk reaksi balik (k_{-1}) dan reaksi maju (k_{+1}) antara obat dan reseptor. Kebalikan dari K_D disebut konstanta afinitas (K_A), dan (pada keadaan tidak adanya simpanan reseptor, lihat selanjutnya) adalah konsentrasi obat yang menghasilkan 50% respons maksimum.

Antagonis

Sebagian besar antagonis adalah obat-obat yang *berikatan dengan reseptor tetapi tidak mengaktivasinya.* Antagonis bisa bersifat kompetitif atau ireversibel. Tipe lain antagonis jarang ditemukan.

Antagonis kompetitif berikatan secara reversibel dengan reseptor dan respons jaringan dapat kembali normal oleh peningkatan dosis agonis, karena hal ini meningkatkan kemungkinan tumbuhan agonis-reseptor karena berkurangnya tumbukan antagonis-reseptor. Kemampuan agonis dengan dosis lebih tinggi untuk mengatasi efek antagonis menyebabkan pergeseran paralel kurva dosis-respons ke kanan dan hal ini merupakan tanda utama dari antagonisme kompetitif.

Antagonis ireversibel mempunyai efek yang tidak dapat dipulihkan dengan meningkatkan konsentrasi agonis. Satu contoh penting adalah *fenoksibenzamin* yang terikat secara kovalen dengan adrenoseptor-α. Blokade kuat yang dihasilkannya sangat bernilai pada terapi feokromositoma, yaitu suatu tumor yang melepaskan sejumlah besar epinefrin (adrenalin).

Tipe lain antagonisme. Antagonis nonkompetitif tidak berikatan dengan tempat reseptor namun bekerja secara terselubung (berlawanan arah) untuk mencegah respons terhadap suatu agonis, misalnya bloker kanal kalsium (Bab 15).

Antagonis kimia secara sederhana berikatan dengan obat aktif dan menginaktivasinya, misalnya protamin menghilangkan efek antikoagulan heparin (Bab 19).

Antagonis fisiologis adalah dua agen dengan efek saling berlawanan yang cenderung saling menghilangkan, misalnya prostasiklin dan tromboksan-A_2 pada agregasi platelet (Bab 19).

Simpanan reseptor

Pada beberapa jaringan (misalnya otot polos), antagonis ireversibel pada awalnya menggeser kurva log dosis-respons ke kanan tanpa mengurangi respons maksimum, menunjukkan bahwa respons maksimum dapat dicapai walaupun agonis tidak menempati semua reseptor. Reseptor yang berlebih kadang-kadang disebut reseptor '*cadangan*', namun istilah ini menyesatkan karena reseptor-reseptor ini mempunyai manfaat fungsional. Reseptor-reseptor ini meningkatkan sensitivitas maupun kecepatan sistem karena konsentrasi kompleks obat-reseptor (dan juga respons) tergantung pada produk konsentrasi agonis dan konsentrasi reseptor *total.*

Agonis parsial

Agonis ini tidak dapat menimbulkan respons maksimal yang sama seperti agonis 'penuh'. Alasan untuk hal tersebut tidak diketahui. Ada pendapat yang menyatakan bahwa agonisme tergantung pada afinitas kompleks obat-reseptor terhadap *molekul transduser* (gambar bawah). Agonis penuh menghasilkan suatu kompleks dengan afinitas tinggi terhadap transduser (misalnya protein G *coupling*, Bab 1), sementara kompleks agonis parsial-reseptor mempunyai afinitas lebih rendah terhadap transduser sehingga tidak dapat menimbulkan respons penuh.

Saat agonis parsial bekerja sendiri pada reseptor, agonis ini menstimulasi suatu respons fisiologis, namun dapat mengantagonis efek dari agonis penuh. Hal ini disebabkan beberapa reseptor yang sebelumnya ditempati oleh agonis penuh menjadi ditempati oleh agonis parsial yang mempunyai efek lebih kecil (misalnya beberapa antagonis adrenoseptor-β, Bab 15 dan 16).

Efikasi intrinsik

Efikasi merupakan kemampuan agonis untuk mengubah konformasi reseptor dengan cara yang dapat menimbulkan respons dalam sistem. Hal ini didefinisikan sebagai afinitas kompleks agonis-reseptor terhadap transduser.

Agonis parsial dan simpanan reseptor. Suatu obat yang merupakan agonis parsial pada jaringan yang tidak memiliki simpanan reseptor mungkin dapat menjadi agonis penuh pada jaringan yang memiliki banyak reseptor 'cadangan' karena efikasinya yang buruk dapat diatasi dengan mengaktivasi lebih banyak reseptor daripada yang dibutuhkan oleh agonis penuh.

Bioassay

Bioassay melibatkan penggunaan jaringan biologis untuk mendapatkan hubungan antara konsentrasi obat dengan respons fisiologis. Biasanya digunakan jaringan yang sudah diisolasi karena lebih mudah untuk memantau konsentrasi obat di sekitar jaringan dan respons refleks ditiadakan. Akan tetapi bioassay kadang-kadang melibatkan keseluruhan tubuh hewan, dan pada uji klinis digunakan prinsip-prinsip yang sama. Bioassay dapat digunakan untuk memperkirakan:

- konsentrasi obat (banyak digantikan oleh metode kimia);
- konstanta ikatannya; atau
- potensi relatifnya terhadap obat lain.

Pengukuran potensi relatif dari suatu seri agonis pada jaringan yang berbeda merupakan salah satu cara utama yang digunakan untuk mengklasifikasikan reseptor, misalnya adrenoseptor (Bab 7).

Binding assay

Binding assay merupakan cara yang sederhana dan sangat mudah diterima. Fragmen-fragmen membran dari jaringan yang sudah dihomogenisasi, diinkubasi dengan obat yang sudah diberi label radioaktif (biasanya ^{3}H) dan kemudian dipulihkan melalui filtrasi. Setelah koreksi untuk ikatan nonspesifik, obat berlabel ^{3}H yang terikat pada reseptor dapat ditentukan dan dibuat perkiraan K_A dan B_{maks} (jumlah tempat ikatan). *Binding assay* digunakan secara luas untuk mempelajari reseptor obat namun memiliki kelemahan tidak dapat mengukur respons fungsional, dan seringkali obat yang diberi label radioaktif tidak berikatan dengan satu kelas reseptor tunggal.

Lokalisasi reseptor

Distribusi reseptor, misalnya pada bagian otak, dapat dipelajari menggunakan autoradiografi. Pada manusia, obat-obat pengemisi positron kadang-kadang dapat digunakan untuk mendapatkan citra (pemindaian tomografi emisi positron [PET—*Positron Emission Tomography*]) yang menunjukkan lokasi dan densitas reseptor, misalnya reseptor dopamin di otak (Bab 27).

Takifilaksis, desensitisasi, toleransi, dan resistensi obat

Saat suatu obat diberikan secara berulang, efek obat tersebut seringkali menurun seiring dengan waktu. Jika penurunan efek terjadi dengan cepat (dalam beberapa menit), hal ini disebut takifilaksis atau desensitisasi. Toleransi menunjukkan penurunan respons yang lebih lambat (dalam beberapa hari atau minggu). Resistensi obat merupakan istilah yang digunakan pada menghilangya efek obat-obat kemoterapi putih, misalnya antimalaria (Bab 42). Toleransi dapat melibatkan peningkatan metabolisme obat, misalnya etanol, barbiturat (Bab 3), atau mekanisme homeostatik (biasanya tidak dimengerti) yang secara bertahap mengurangi efek suatu obat, misalnya morfin (Bab 29). Perubahan pada reseptor dapat menyebabkan desensitisasi, misalnya suksametonium (Bab 6). Suatu penurunan jumlah reseptor (regulasi menurun) dapat menyebabkan toleransi, misalnya insulin (Bab 36).

Absorpsi, distribusi, dan ekskresi obat

Faktor yang mempengaruhi absorpsi obat

Formulasi

Stabilitas terhadap asam dan enzim

Motilitas usus

Makanan dalam lambung

Derajat metabolisme lintas pertama

Kelarutan dalam lemak

Tergantung sekali pada pK obat dan pH lingkungan. Obat yang tidak terionisasi lebih larut dalam lemak dibandingkan obat yang terionisasi

Proporsi relatif (untuk basa lemah) dapat dirumuskan menjadi:

$$\log \frac{BH^+}{B} = pKa - pH$$

Jalur pemberian obat

Oral—paling sering

Sublingual—melalui vena dari rongga bukal menghindari hati

Suntikan intravena—menghindari sawar absorpsi

Contohnya basa lemah (B) $pK_a = 7$

Rongga bukal

B

Lambung

pH 2

$H^+ + B \Leftrightarrow BH^+$

1 : 5000

Tidak ada absorpsi

Usus halus

pH 8

Sebagian besar molekul terionisasi

90% molekul tidak terionisasi

$H^+ + B \Leftrightarrow BH^+$

1 : 10

Vena porta

$B + H^+ \Leftrightarrow BH^+$

Hati

B

B

B

Duktus biliaris

Metabolisme lintas pertama

Absorpsi

Air intraselular

Air intertisial

$B + H^+ \Leftrightarrow BH^+$

$B + (P)$

(PB)

(PB)

Obat terikat protein

B BH^+

BH^+

Kompartemen vaskular

Glomerulus ginjal

$B + H^+ \Leftrightarrow BH^+$

B

BH^+

Tubulus ginjal

Sebagian besar obat yang tidak terionisasi di reabsorpsi

Sebagian besar obat yang terionisasi diekskresi

Urin

Distribusi

Ekskresi

Volume distribusi V_D

Obat larut lemak masuk ke dalam sel (misalnya etanol)

Obat yang sangat terionisasi terbatas pada cairan ekstraselular (misalnya tubokurarin)

Obat yang derajat ikatannya dengan protein tinggi atau berat molekulnya besar (heparin) akan bertahan di sirkulasi

Sebagian kecil obat

Derajat nol

C_0

$C_p = C_0 e^{-K_{el}t}$

Sebagian besar obat

Derajat pertama

$t_{1/2}$ $t_{1/2}$

Konsentrasi plasma (C_p)

Waktu (t)

$\text{Log } C_p = \text{Log } C_0 - \frac{K_{el}\,t}{2{,}303}$

Log C_0

Slope = $\frac{-K_{el}}{2{,}303}$

Log C_p

Waktu (t)

Sebagian besar obat diberikan secara **oral** dan obat-obat ini harus melewati dinding usus untuk memasuki aliran darah (gambar bagian kiri, ⇨). Proses **absorpsi** ini dipengaruhi oleh banyak faktor (kiri) namun biasanya sesuai dengan **kelarutan obat dalam lemak**. Oleh karena itu, absorpsi molekul yang tidak terionisasi (B) dipermudah karena molekul ini jauh lebih larut lemak daripada molekul-molekul terionisasi (BH^+) dan molekul terionisasi ini diselubungi oleh suatu 'cangkang' molekul air. Obat diabsorpsi terutama di usus halus karena permukaannya luas. Hal ini berlaku bahkan untuk asam lemah (misalnya aspirin) yang tidak terionisasi dalam asam (HCl) lambung. Obat yang diabsorpsi dari saluran gastrointestinal memasuki sirkulasi portal (kiri, ▨) dan beberapa obat dimetabolime secara luas saat obat melewati hati (metabolisme lintas pertama).

Obat yang cukup larut lemak untuk dapat diabsorpsi secara oral, dengan cepat terdistribusi ke seluruh kompartemen cairan tubuh (◯). Banyak obat berikatan lemah dengan albumin plasma, dan terbentuklah keseimbangan antara obat terikat (PB) dan obat bebas (B) dalam plasma. Obat yang terikat pada protein plasma hanya terdapat pada sistem vaskular dan tidak dapat menimbulkan aksi farmakologis.

Jika obat diberikan secara **suntikan intravena**, maka obat masuk ke dalam darah dan secara cepat terdistribusi ke jaringan. Penurunan konsentrasi obat dalam plasma dari waktu ke waktu (yaitu kecepatan eliminasi obat) dapat diukur (kanan atas) dengan mengambil sampel darah secara berulang. Pada awalnya seringkali konsentrasi menurun dengan cepat, namun kemudian kecepatan penurunan berkurang secara progresif. Kurva tersebut disebut **eksponensial**, dan hal ini berarti pada waktu tertentu terdapat eliminasi **fraksi konstan** obat dalam satu satuan waktu. Banyak obat menunjukkan suatu penurunan eksponensial dalam konsentrasi plasma karena kecepatan kerja proses eliminasi obat biasanya proporsional terhadap konsentrasi obat dalam plasma. Proses yang terlibat adalah:

1 Eliminasi melalui urin oleh filtrasi glomerulus (kanan, ▭).

2 Metabolisme, biasanya oleh hati.

3 Ambilan oleh hati dan selanjutnya eliminasi melalui empedu (garis tebal dari hati).

Proses yang tergantung pada konsentrasi pada suatu waktu tertentu disebut **derajat pertama** dan sebagian besar obat menunjukkan kinetika eliminasi derajat pertama. Jika sistem enzim yang bertanggung jawab untuk metabolisme obat menjadi **tersaturasi**, maka kinetika eliminasi berubah menjadi **derajat nol**, di mana kecepatan eliminasi berlangsung pada dengan kecepatan konstan dan tidak dipengaruhi oleh konsentrasi obat yang meningkat (misalnya etanol, fenitoin).

Jalur pemberian obat

Obat dapat diberikan secara oral atau parenteral (yaitu melalui jalur nongastrointestinal).

Oral. Sebagian besar obat diabsorpsi melalui jalur ini dan cara ini paling banyak digunakan karena kenyamanannya. Akan tetapi, beberapa obat (misalnya benzilpenisilin, insulin) dirusak oleh asam atau enzim dalam usus dan harus diberikan secara parenteral.

Suntikan intravena. Obat langsung masuk ke dalam sirkulasi dan tidak melewati sawar absorpsi. Cara ini digunakan:

- saat dibutuhkan efek yang cepat (misalnya furosemid pada edema paru);
- untuk pemberian yang kontinu (infus);
- untuk volume yang besar; dan
- untuk obat-obat yang menyebabkan kerusakan jaringan lokal bila diberikan melalui cara lain (misalnya obat sitotoksik).

Suntikan intramuskular dan subkutan. Obat-obat dalam larutan berair (*aqueous*) biasanya cukup cepat diabsorpsi, tetapi absorpsi dapat diperlambat dengan memberikan obat dalam bentuk ester (misalnya sediaan depo antipsikosis, Bab 27).

Jalur lain termasuk inhalasi (misalnya anestetik volatil, beberapa obat yang digunakan pada asma) dan topikal (misalnya salep). Pemberian obat secara sublingual dan rektal digunakan untuk menghindari sirkulasi portal, dan sediaan sublingual secara khusus sangat penting dalam pemberian obat yang mengalami metabolisme lintas pertama derajat tinggi.

Distribusi dan ekskresi

Distribusi obat ke seluruh tubuh terjadi saat obat mencapai sirkulasi. Selanjutnya obat harus masuk ke jaringan untuk bekerja.

$t_{1/2}$ **(waktu paruh)** adalah waktu yang dibutuhkan sehingga konsentrasi obat dalam darah berkurang setengah dari nilai awalnya (grafik atas kanan). Pengukuran $t_{1/2}$ memungkinkan penghitungan *konstanta kecepatan eliminasi* (*elimination rate constant* (K_{el})) dengan rumus:

$$K_{el} = \frac{0{,}69}{t}$$

K_{el} adalah fraksi obat yang ada pada suatu waktu yang akan tereliminasi dalam satu satuan waktu (misalnya $K_{el} = 0{,}02$ menit^{-1} berarti bahwa 2% dari obat yang ada dieliminasi dalam waktu 1 menit).

Kurva eksponensial dari konsentrasi plasma (C_p) terhadap waktu (t) diuraikan sebagai berikut:

$$C_p = C_0\, e^{-K_{el}t}$$

di mana C_0 = konsentrasi awal plasma. Dengan menggunakan logaritma, kurva eksponensial dapat ditransformasikan menjadi garis lurus yang lebih sederhana (grafik bawah kanan), sehingga C_0 dan $t_{1/2}$ dapat ditentukan dengan lebih mudah.

Volume distribusi (V_D). Volume distribusi adalah volume yang menunjukkan distribusi obat. Pada suntikan intravena:

$$V_D = \frac{\text{dosis}}{C_0}$$

Nilai $V_D < 5$ L menunjukkan bahwa obat dipertahankan dalam kompartemen vaskular. Nilai $V_D < 15$ L menunjukkan bahwa obat terbatas pada cairan ekstraselular, sementara volume distribusi yang besar ($V_D > 15$ L) menunjukkan distribusi di seluruh cairan tubuh total atau konsentrasi pada jaringan tertentu. Volume distribusi dapat digunakan untuk menghitung *bersihan* obat.

Bersihan (***clearance***) adalah konsep yang penting dalam farmakokinetik. Bersihan merupakan volume darah atau plasma yang dibersihkan dari obat dalam satuan waktu. Bersihan plasma (Cl_p) dirumuskan dengan:

$$Cl_p = V_D\, K_{el}$$

Kecepatan eliminasi = $Cl_p \times C_p$. Bersihan adalah penjumlahan nilai-nilai bersihan individual. Sehingga $Cl_p = Cl_m$ (bersihan metabolik) + Cl_r (ekskresi ginjal). Bersihan, bukan $t_{1/2}$, menunjukkan kemampuan hati dan ginjal untuk membuang obat.

Dosis obat. Nilai bersihan dapat digunakan untuk merencanakan regimen dosis. Idealnya, pada pemberian obat, dibutuhkan keadaan konsentrasi plasma yang stabil (*steady-state plasma concentration* (C_{pss})) dalam suatu kisaran terapeutik yang diketahui. Keadaan yang stabil akan tercapai bila kecepatan obat memasuki sirkulasi sistemik (kecepatan dosis) sama dengan kecepatan eliminasi. Oleh karena itu, kecepatan pemberian dosis = $Cl \times C_{pss}$. Persamaan ini dapat diterapkan untuk infus intravena karena seluruh dosis masuk ke sirkulasi dengan kecepatan yang diketahui. Untuk pemberian secara oral, persamaan menjadi:

$$\frac{F \times \text{dosis}}{\text{interval pemberian dosis}} = Cl_p \times C_{p,\,\text{rata-rata}}$$

di mana F = *bioavailabilitas* obat. Nilai $t_{1/2}$ obat berguna dalam pemilihan interval pemberian dosis yang tidak menyebabkan kadar puncak berlebihan (kadar toksik) dan kadar yang sangat rendah (kadar inefektif).

Bioavailabilitas adalah istilah yang digunakan untuk menjelaskan proporsi obat yang diberikan yang mencapai sirkulasi sistemik. Bioavailabilitas 100% dicapai setelah suntikan intravena ($F = 1$), tetapi biasanya obat diberikan secara oral dan proporsi dosis yang mencapai sirkulasi sistemik bervariasi pada obat yang berbeda-beda dan juga antara satu pasien dengan pasien lainnya. Obat yang cenderung mengalami metabolisme lintas pertama derajat tinggi mungkin hampir bersifat inaktif secara oral (misalnya gliseril trinitrat, lidokain).

Ekskresi

Ekskresi ginjal memegang tanggung jawab utama untuk eliminasi sebagian besar obat. Obat terdapat dalam filtrat glomerulus, tapi bila larut lemak, obat ini dapat direabsorpsi dalam tubulus ginjal melalui difusi pasif. Metabolisme obat sering menghasilkan senyawa yang kurang larut lemak sehingga membantu ekskresi ginjal (lihat Bab 4).

Ionisasi asam lemah dan basa lemah tergantung pada pH cairan tubulus. Manipulasi pH urin kadang-kadang berguna dalam meningkatkan ekskresi ginjal. Sebagai contoh, pemberian bikarbonat membuat urin menjadi alkali; sehingga mengionisasi aspirin, membuatnya menjadi kurang larut lemak, dan meningkatkan kecepatan ekskresinya.

Asam lemah dan basa lemah disekresi secara aktif dalam tubulus proksimal. Penisilin dieliminasi dengan cara ini.

Ekskresi bilier. Beberapa obat (misalnya dietilstilbestrol) terkonsentrasi dalam empedu dan diekskresi ke dalam usus halus, di mana terdapat kemungkinan direabsorpsi. Sirkulasi enterohepatik ini memperpanjang waktu keberadaan suatu obat dalam tubuh.

Oksidasi tergantung sitokrom P-450

HIDROKSILASI AROMATIK
fenobarbital
propranolol
fenitoin
amfetamin
warfarin

N-DEALKILASI OKSIDATIF
morfin

OKSIDASI TIDAK TERGANTUNG P-450
aminoksidase
adrenalin
(epinefrin)

Reduksi
metadon
nalokson

Hidrolisis
prokain
aspirin
lidokain

Induksi enzim → Beberapa obat meningkatkan sintesis enzim (misalnya barbiturat) → Meningkatkan metabolisme obat lain, misalnya warfarin, kontrasepsi oral

Farmakogenetik
Beberapa orang memiliki enzim yang lebih sedikit (misalnya asetilator lambat)

Sedikit obat menghambat enzim, misalnya simetidin, etanol → Menurunkan metabolisme, misalnya warfarin

Absorpsi

Obat (lipofilik)

Hati

Fase I — Fase II

– + –

Metabolit → Konjungat → Produk (hidrofilik)
Konjungat →

(dibentuk dengan reaktan endogen)

TIPE KONJUGASI
glukuronid
asetil
glutation
glisin
sulfat
metil

R-benzena → R-benzena-OH

$RNHCH_3 \rightarrow RNH_2$

$RCH_2NH_2 \rightarrow RCHO$

$RCOR' \rightarrow RCHOHR'$ (C=O → CH–OH)

$R_1COOR_2 \rightarrow R_1COOH + R_2OH$

$RCONHR_1 \rightarrow RCOOH + R_1NH_2$

Ekskresi ginjal

Metabolisme lintas pertama — Semua pemberian obat oral melewati hati menuju sirkulasi sistemik. Beberapa obat yang dimetabolisme sempurna tidak aktif melalui jalur oral – (misalnya lidokain, gliseril trinitrat)

Metabolisme obat mempunyai dua efek penting.

1 Obat menjadi lebih **hidrofilik**–hal ini mempercepat ekskresinya melalui ginjal (kanan, ☐) karena metabolit yang kurang larut lemak tidak mudah direabsorpsi dalam tubulus ginjal.

2 Metabolit umumnya **kurang aktif** daripada obat asalnya. Akan tetapi, tidak selalu seperti itu, kadang-kadang metabolit sama aktifnya (atau lebih aktif) daripada obat asli. Sebagai contoh, diazepam (obat yang digunakan untuk mengobati ansietas) dimetabolisme menjadi nordiazepam dan oxazepam, keduanya aktif. ***Prodrug*** bersifat inaktif sampai dimetabolisme dalam tubuh menjadi obat aktif. Sebagai contoh, levodopa, suatu obat antiparkinson (Bab 26), dimetabolisme menjadi dopamin, sementara obat hipotensif metildopa (Bab 15) dimetabolisme menjadi metilnorepinefrin-α.

Hati merupakan organ utama untuk metabolisme obat dan terlibat dalam dua tipe umum reaksi.

Reaksi fase I

Reaksi ini meliputi biotransformasi suatu obat menjadi metabolit yang lebih polar (kiri gambar) melalui pemasukan atau pembukaan (*unmasking*) suatu gugus fungsional (misalnya –OH, $-NH_2$, –SH).

Oksidasi merupakan reaksi yang paling umum dan reaksi ini dikatalisasi oleh suatu kelas enzim yang penting yang disebut oksidase dengan fungsi campuran (**sitokrom P-450).** Spesifisitas substrat dari kompleks enzim ini sangat rendah dan banyak obat yang berbeda-beda dapat dioksidasi (contoh, kiri atas). Reaksi fase I yang lain adalah **reduksi** (kiri tengah) dan **hidrolisis** (kiri bawah).

Reaksi fase II

Obat atau metabolit fase I yang tidak cukup polar untuk bisa diekskresi dengan cepat oleh ginjal dibuat menjadi lebih hidrofilik melalui **konjugasi** dengan senyawa endogen dalam hati (tengah gambar).

Pemberian beberapa obat secara berulang (atas) meningkatkan sintesis sitokrom P-450 (**induksi enzim).** Hal ini meningkatkan kecepatan metabolisme dari obat yang menginduksi dan juga obat lain yang dimetabolisme oleh enzim yang sama (kanan atas). Sebaliknya, obat kadang-kadang **menghambat** aktivitas enzim mikrosomal (atas, ☐) dan hal ini meningkatkan kerja obat yang dimetabolisme oleh enzim yang sama (kanan atas, ☐).

Selain interaksi obat-obat ini, metabolisme obat mungkin dipengaruhi oleh **faktor genetik** (farmakogenetik), usia, dan beberapa penyakit, khususnya faktor yang mempengaruhi hati.

Obat

Sebagian kecil obat (misalnya galamin, Bab 6) sangat polar karena obat-obat ini terionisasi penuh pada pH fisiologis. Obat-obat tersebut kalaupun dimetabolisme, hanya sedikit, dan pengakhiran kerjanya sangat tergantung pada ekskresi ginjal. Akan tetapi, sebagian besar obat bersifat sangat lipofilik dan sering terikat pada protein plasma. Obat yang terikat protein bisa mempunyai kerja yang sangat panjang bila pemusnahannya hanya bergantung pada ekskresi ginjal karena obat tersebut tidak difiltrasi pada glomerulus ginjal dan obat bebas tersebut mudah berdifusi kembali dari tubulus ke dalam darah.

Secara umum, obat dimetabolisme menjadi senyawa yang lebih polar yang lebih mudah diekskresi oleh ginjal.

Hati

Organ utama dalam metabolisme obat adalah hati, namun organ-organ lain, seperti saluran gastrointestinal dan paru-paru, mempunyai aktivitas yang patut dipertimbangkan. Obat yang diberikan secara oral biasanya diabsorpsi dalam usus halus dan masuk ke sistem porta menuju hati. Di hati obat ini mungkin mengalami metabolisme secara luas (misalnya lidokain, morfin, propranolol). Hal ini disebut *metabolisme lintas pertama,* suatu istilah yang tidak mengacu hanya pada metabolisme hepatik. Sebagai contoh, klorpromazin lebih dimetabolisme oleh usus halus daripada oleh hati.

Reaksi fase I

Reaksi yang paling umum adalah *oksidasi.* Reaksi-reaksi lain adalah *reduksi* dan *hidrolisis* yang relatif jarang terjadi.

Sistem oksidase mikrosomal dengan fungsi campuran

Banyak enzim yang terlibat dalam metabolisme obat terdapat pada retikulum endoplasma halus, yang membentuk vesikel-vesikel kecil bila jaringan dihomogenisasi. Vesikel-vesikel ini dapat diisolasi melalui sentrifugasi diferensial dan disebut mikrosom.

Oksidase mikrosomal obat meliputi nikotinamid-adenin-dinukleotida fosfat (bentuk tereduksi) (NADPH), oksigen, dan dua enzim kunci: (i) suatu flavoprotein, NADPH-sitokrom P-450 reduktase dan, (ii) suatu hemoprotein, sitokrom P-450, yang bertindak sebagai oksidase terminal. Terdapat banyak sekali isoform (CYP) dari P-450 dengan spesifisitas substrat yang berbeda, namun seringkali tumpang tindih. Sekitar setengah lusin isoform P-450 berperan pada sebagian besar metabolisme obat di hati. CYP 3A4 sangat penting untuk diingat karena memetabolisme lebih dari 50% obat-obatan.

Reaksi fase II

Reaksi ini terjadi dalam hati dan melibatkan konjugasi suatu obat atau metabolit fase I-nya dengan zat endogen. Konjugat yang dihasilkan hampir selalu kurang aktif dan merupakan molekul polar yang mudah diekskresi oleh ginjal.

Faktor yang mempengaruhi metabolisme obat

Induksi enzim

Beberapa obat (misalnya *fenobarbital, karbamazepin, etanol*, dan khususnya *rifampisin*) dan polutan (misalnya *hidrokarbon aromatik polisiklik* dalam asap tembakau) meningkatkan aktivitas enzim-enzim yang memetabolisme obat. Mekanisme yang terlibat tidak jelas, tetapi zat-zat kimia yang mempengaruhi sekuens DNA spesifik 'membangkitkan' produksi dari enzim yang sesuai, biasanya adalah suatu subtipe sitokrom P-450. Akan tetapi, tidak semua enzim yang berperan pada induksi adalah enzim mikrosomal. Sebagai contoh, dehidrogenase alkohol hepatik terjadi dalam sitoplasma.

Inhibisi enzim

Inhibisi (penghambatan) enzim bisa menyebabkan interaksi obat yang tidak diharapkan. Interaksi ini cenderung terjadi lebih cepat daripada yang melibatkan induksi enzim karena interaksi ini terjadi segera setelah obat yang dihambat mencapai konsentrasi yang cukup tinggi untuk berkompetisi dengan obat yang dipengaruhi. Obat bisa menghambat berbagai bentuk sitokrom P-450 sehingga hanya mempengaruhi metabolisme obat yang dimetabolisme oleh isoenzim tertentu. *Simetidin* menghambat metabolisme obat yang berpotensi menjadi toksik termasuk fenitoin, warfarin, dan teofilin. *Eritromisin* juga menghambat sistem sitokrom P-450 dan meningkatkan aktivitas teofilin, warfarin, karbamazepin, dan digoksin.

Polimorfisme genetik

Ilmu tentang bagaimana faktor penentu genetik mempengaruhi kerja obat disebut *farmakogenetik.* Respons terhadap obat bervariasi antara satu individu dengan individu lainnya karena variasi ini biasanya mempunyai distribusi Gaussian. Dalam distribusi tersebut, diasumsikan bahwa faktor penentu respons adalah multifaktorial. Akan tetapi, respons beberapa obat menunjukkan variasi diskontinu dan pada kasus-kasus ini populasi dapat dibagi menjadi dua kelompok atau lebih. Hal ini menunjukkan adanya suatu polimorfisme gen tunggal. Misalnya, sekitar 8% populasi memiliki ekspresi yang salah terhadap CYP2D6, suatu isoform dari P-450 yang bertanggung jawab untuk hidroksilasi debrisoquine. Hidroksilator buruk ini menunjukkan respons yang memanjang dan berlebihan terhadap obat-obat seperti propranolol dan metoprolol (Bab 15), yang mengalami metabolisme luas di hati.

Enzim yang mengasetilasi obat *(drug-acetylating enzyme)*

Asetilase-*N* hepatik menunjukkan polimorfisme genetik. Sekitar 50% populasi mengasetilasi isoniazid (suatu obat antituberkulosis) secara cepat, sementara 50% lainnya mengasetilasi lambat. Asetilasi lambat disebabkan oleh suatu gen resesif autosomal yang berhubungan dengan penurunan aktivitas asetilase-*N* hepatik. Asetilator lambat lebih cenderung mengakumulasi obat dan mengalami reaksi balik.

Pseudokolinesterase plasma

Empat gen yang terpisah untuk enzim ini terdapat pada satu lokus. Suatu bentuk enzim yang atipikal terjadi, namun jarang (< 1 : 2500), dan ini memperpanjang durasi kerja suksametonium (obat pemblok neuromuskular yang sering digunakan) dari sekitar 6 menit sampai lebih dari 2 jam.

Usia

Enzim mikrosomal hepatik dan mekanisme ginjal berkurang pada saat lahir, khususnya pada bayi kurang bulan. Kedua sistem tersebut berkembang cepat selama empat minggu pertama kehidupan. Terdapat berbagai metode untuk menghitung dosis pediatrik (lihat *British National Formulary*).

Pada usia tua, metabolisme obat oleh hati mungkin menurun, tapi biasanya yang lebih penting adalah menurunnya fungsi ginjal. Pada usia 65 tahun, laju filtrasi glomerulus (LFG) menurun sampai 30%, dan tiap satu tahun berikutnya menurun lagi 1–2% (sebagai akibat hilangnya sel dan penurunan aliran darah ginjal). Oleh karena itu, orang lanjut usia membutuhkan beberapa obat dengan dosis lebih kecil daripada orang muda, khususnya obat yang bekerja sentral (misalnya opioid, benzodiazepin, antidepresan), di mana orang lanjut usia lebih sensitif (karena perubahan yang belum diketahui di otak).

Metabolisme dan toksisitas obat

Kadang-kadang, hasil reaktif dari metabolisme obat menjadi toksik terhadap berbagai organ, khususnya hati. *Parasetamol*, suatu analgesik lemah yang banyak digunakan, secara normal mengalami glukuronidasi dan sulfasi. Akan tetapi, proses ini pada dosis tinggi menjadi tersaturasi dan selanjutnya obat dikonjugasi dengan glutation. Jika asupan glutation berkurang, maka terjadi akumulasi metabolit hepatotoksik yang reaktif dan berpotensi letal (Bab 44).

Anestetik lokal

	pK_a
AMIDA	
lidokain	7,9
prilokain	7,9
ropivakain	
levobupivakain	
bupivakain	8,1
ESTER	
kokain	
benzokain	
tetrakain	8,5
prokain	8,9

Kimia

CH_3, CH_3, NH, CO, CH_2, NEt_2

NH_2, C = O, O, CH_2, CH_2, NEt_2

Membran akson

Keadaan normal

Anestetik lokal

Sisi luar

Kanal Na^+ tertutup (istirahat)

Kanal Na^+ terbuka

Kanal tertutup (inaktivasi)

Gerbang m

Gerbang h

Gerbang h tertutup

–70 mv

–50 mv

–20 mv

Depolarisasi cepat

Ambang batas

Potensial aksi

Akson

Sisi dalam

Gagal mencapai ambang batas

B + H⁺ ⇄ BH⁺

Obat terikat paling kuat pada kanal yang inaktif

'Reseptor'

Gerbang h

Gerbang m

$BH^+ \Leftrightarrow B + H^+$

benzokain (tidak bermuatan)

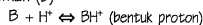
Kanal terinaktivasi pada potensial istirahat

Sebagian besar anestetik

Sisi luar

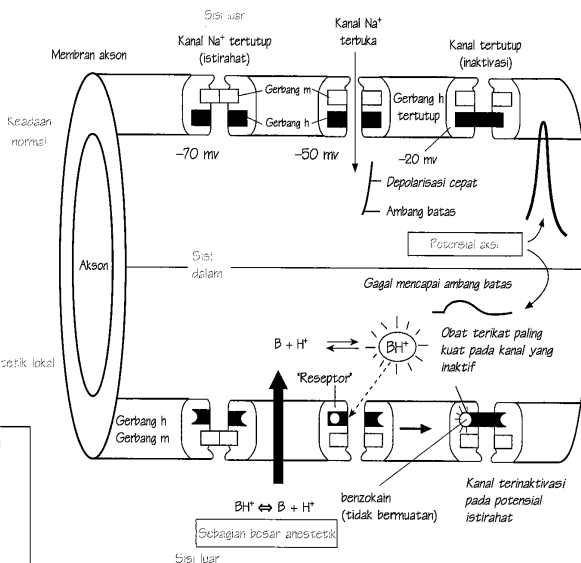
Efek pH

Sebagian besar anestetik lokal merupakan basa lemah (B)

$B + H^+ \Leftrightarrow BH^+$ (bentuk proton)

Perbandingan relatif dari kedua bentuk ini didapatkan dari:

$$\log \frac{BH^+}{B} = pKa - pH$$

misalnya 8,4 – 7,4 = 1

Maka molekul terionisasi lebih banyak (10 : 1)

Anestetik lokal adalah obat yang digunakan untuk mencegah rasa nyeri dengan memblok konduksi sepanjang serabut saraf secara reversibel. Sebagian besar merupakan basa lemah yang pada pH tubuh terutama terdapat dalam bentuk proton (kiri bawah). Obat-obat menembus saraf dalam bentuk tidak terionisasi (lipofilik) (➡), tetapi saat di dalam akson terbentuk beberapa molekul terionisasi, dan molekul-molekul ini memblok **kanal Na^+** (▨) serta mencegah pembentukan **potensial aksi** (gambar bawah).

Semua serabut saraf sensitif terhadap anestetik lokal, namun secara umum serabut berdiameter kecil lebih sensitif daripada serabut berdiameter besar. Oleh karena itu, dapat dicapai suatu **blok diferensial** di mana serabut-serabut untuk nyeri ringan dan otonom diblok, sedangkan serabut untuk sentuhan kasar dan gerakan tidak diblok. Anestetik lokal mempunyai variasi yang luas dalam hal potensi, durasi kerja, toksisitas, dan kemampuan penetrasi membran mukosa.

Anestetik lokal menekan jaringan lain yang dapat dieksitasi (misalnya miokard) bila konsentrasinya dalam darah cukup tinggi, namun efek sistemik utamanya mencakup sistem saraf pusat. **Lidokain** adalah obat yang paling banyak digunakan. Lidokain bekerja lebih cepat dan lebih stabil daripada sebagian besar anestetik lokal lainnya. Bila diberikan bersama dengan epinefrin, kerjanya berlangsung sekitar 90 menit. **Prilokain** mirip dengan lidokain tapi dimetabolisme lebih luas dan kurang toksik pada dosis yang ekuipoten. **Bupivakain** memiliki awitan lambat (sampai dengan 30 menit) tetapi mempunyai durasi kerja yang sangat panjang, sampai dengan 8 jam bila digunakan untuk blok saraf. Sering digunakan pada kehamilan untuk menghasilkan blokade epidural yang kontinu selama persalinan. Bupivakain juga merupakan obat utama pada anestesia spinal di Inggris. **Benzokain** adalah anestetik lokal berpotensi rendah yang bersifat netral dan tidak larut air. Kegunaannya hanyalah untuk **anestesia permukaan** untuk jaringan yang tidak meradang (misalnya mulut dan faring). Obat-obat yang lebih toksik, misalnya **tetrakain** dan **kokain**, mempunyai kegunaan yang terbatas. Kokain terutama digunakan untuk anestesia permukaan yang memerlukan aktivitas vasokonstriktor intrinsiknya (misalnya pada hidung). Obat tetes tetrakain digunakan dalam oftalmologi untuk menganestesi kornea, namun yang lebih baik adalah obat-obat yang kurang toksik seperti **oksibuprokain** dan **proksimetakain** yang menyebabkan lebih sedikit kekakuan pada awalnya.

Reaksi hipersensitivitas bisa terjadi pada penggunaan anestetik lokal, khususnya pada pasien atopik, dan lebih sering terjadi pada prokain dan ester lainnya dari asam *p*-aminobenzoat.

Kanal Na^+

Jaringan yang dapat dieksitasi memiliki kanal Na^+ *voltage-gated* khusus yang terdiri dari satu subunit-α glikoprotein besar dan kadang-kadang 2 subunit-β yang lebih kecil dengan fungsi yang tidak diketahui. Subunit-α mempunyai empat domain identik, yang masing-masing domain berisi enam membran yang membentuk heliks-α (S1–S6). Dua puluh empat heliks silindris secara radial melekat satu sama lain dalam membran untuk membentuk suatu kanal sentral. Bagaimana kanal *voltage-gated* bekerja tidak diketahui dengan pasti, tetapi konduktansinya (gNa^+) didapatkan dari $gNa^+ = \bar{g}Na^+ m^3h$, di mana $\bar{g}$ Na^+ adalah konduktansi maksimal yang mungkin, serta m dan h adalah konstanta gerbang yang tergantung pada potensial membran. Pada gambar, konstanta-konstanta tersebut ditunjukkan secara skematis sebagai gerbang

fisik dalam kanal. Pada potensial istirahat, sebagian besar gerbang h terbuka dan gerbang m tertutup (kanal tertutup). Depolarisasi menyebabkan gerbang m terbuka (kanal terbuka) tetapi depolarisasi yang kuat dari potensial aksi kemudian menyebabkan gerbang h menutup kanal (inaktivasi). Peristiwa ini ditunjukkan pada separuh atas gambar (kiri ke kanan). Gerbang m bisa bekerja sama dengan empat heliks S4 muatan positif, yang diperkirakan membuka kanal dengan cara bergerak ke luar dan berputar sebagai respons terhadap depolarisasi membran. Gerbang h yang berperan untuk inaktivasi mungkin merupakan lingkaran (*loop*) intraselular yang menghubungkan heliks S3 dan S5; *loop* ini mengayun ke dalam mulut dalam dari kanal dan menutupnya.

Potensial aksi

Jika cukup banyak kanal Na^+ terbuka, maka kecepatan masuknya Na^+ ke dalam akson melebihi kecepatan keluarnya K^+ dan pada titik ini, yang disebut potensial ambang, masuknya ion Na^+ selanjutnya akan mendepolarisasi membran. Depolarisasi membran membuka lebih banyak kanal Na^+, kemudian terjadi depolarisasi lebih lanjut yang membuka lebih banyak kanal Na^+ dan begitulah selanjutnya. Aliran cepat Na^+ ke dalam mendepolarisasi membran dengan cepat menuju ke potensial keseimbangan Na^+ (sekitar +67 mV). Selanjutnya inaktivasi kanal Na^+ dan efluks ion K^+ yang terus menerus menyebabkan repolarisasi membran. Akhirnya kanal-kanal Na^+ kembali mencapai keadaan 'dapat dieksitasi' yang normal dan pompa Na^+ mengembalikan kehilangan ion K^+ dan mengeluarkan ion Na^+ yang terkumpul.

Mekanisme anestetik lokal

Anestetik lokal melakukan *penetrasi* ke dalam akson dalam bentuk basa larut lemak yang bebas. Di dalam akson dibentuk molekul berproton, yang kemudian memasuki dan *menyumbat* kanal Na^+ setelah terikat pada *'reseptor'* (residu dari heliks transmembran S6). Dengan demikian, anestetik lokal kuaterner (berproton lengkap) hanya bekerja bila disuntikkan ke dalam akson saraf. Obat yang tidak bermuatan (misalnya benzokain) larut dalam membran tetapi kanal diblok dengan hukum *all-or-none* (semua atau tidak sama sekali). Jadi, pada prinsipnya molekul-molekul yang terionisasi dan tidak terionisasi bekerja dengan cara yang sama (yaitu dengan terikat pada 'reseptor' di kanal Na^+). Hal ini memblok kanal, kebanyakan dengan mencegah terbukanya gerbang h (yaitu dengan meningkatkan inaktivasi). Kadang-kadang begitu banyak kanal terinaktivasi sehingga jumlahnya berada di bawah jumlah minimal yang diperlukan agar depolarisasi bisa mencapai ambang batas, dan karena potensial aksi tidak dapat dibangkitkan maka terjadi blok saraf. Anestetik lokal bersifat 'tergantung pemakaian (*use dependent*)' (artinya derajat blok proporsional terhadap kecepatan stimulasi saraf). Hal ini menunjukkan bahwa makin banyak molekul obat (dalam bentuk terprotonisasi) memasuki kanal Na^+ ketika kanal-kanal terbuka dan menyebabkan lebih banyak inaktivasi.

Kimia

Anestetik lokal yang sering digunakan terdiri dari suatu ujung lipofilik (seringkali berupa cincin aromatik) dan ujung hidrofilik (biasanya suatu amina sekunder atau tersier), yang dihubungkan oleh suatu rantai intermediat yang menghubungkan ikatan ester atau amida.

Efek yang tidak diinginkan

Sistem saraf pusat

Agen sintetik menimbulkan efek sedasi dan rasa melayang walaupun ansietas dan kegelisahan kadang terjadi, mungkin disebabkan penekanan sinaps inhibitor pusat. Dosis toksik yang lebih tinggi menyebabkan kedutan (*twitching*) dan gangguan visual, sementara toksisitas berat meyebabkan kejang dan koma, dengan depresi pernapasan dan jantung akibat depresi medula. Bahkan kokain, yang memiliki zat stimulan pusat yang tidak berhubungan dengan kerja anetesi lokalnya, dapat menyebabkan kematian akibat depresi pernapasan.

Sistem kardiovaskular

Kecuali kokain, yang menyebabkan vasokonstriksi (dengan memblok ambilan noradrenalin), anestetik lokal menyebabkan vasodilatasi, sebagian akibat kerja langsung pada pembuluh darah dan sebagian akibat blok aliran saraf simpatik. Hasil dari vasodilatasi dan depresi miokard adalah menurunnya tekanan darah yang dapat bersifat berat, terutama akibat bupivakain. Akhir-akhir ini, stereoisomer *R*(–) dari bupivakain yaitu, tevobupivakain, telah diperkenalkan. Obat tersebut bersifat kurang kardiotoksik dibandingkan bupivakain karena isomer *R*(–) memiliki afinitas yang lebih lemah pada kanal Na^+ miokard dibandingkan isomer *S*(+). Ropivakain, suatu agen yang lebih baru, merupakan isomer (*S*) tunggal dan mungkin juga memiliki kardiotoksisitas yang lebih rendah.

Durasi kerja

Secara umum, potensi yang tinggi dan durasi yang panjang berkaitan dengan kelarutan yang tinggi dalam lemak, karena hal ini menyebabkan obat yang diberikan secara lokal makin banyak masuk ke dalam sel. Vasokonstriksi juga cenderung memperpanjang efek anestetik dengan mengurangi distribusi sistemik obat. Hal ini bisa dicapai melalui penambahan vasokonstriktor seperi epinefrin atau, yang lebih jarang dipakai, norepinefrin. Vasokonstriktor tidak boleh digunakan untuk menghasilkan blok cincin (melingkar) pada ekstremitas (misalnya jari tangan atau jari kaki) karena bisa menyebabkan iskemia berkepanjangan dan gangren.

Amida mengalami dealkilasi dalam hati dan ester (bukan kokain) dihidrolisis oleh pseudokolinesterase plasma, tetapi metabolisme obat hanya mempunyai sedikit efek pada durasi kerja obat di jaringan.

Metode pemberian obat

Anestesia permukaan

Penggunaan topikal untuk permukaan luar atau mukosa.

Anestesia infiltrasi

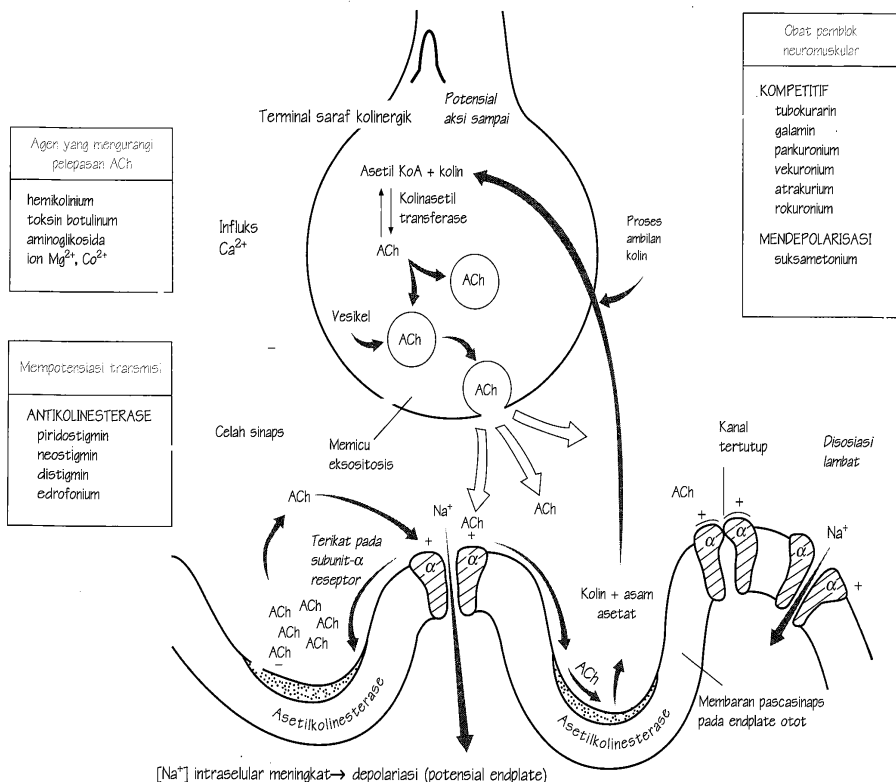
Suntikan subkutan bekerja pada ujung saraf lokal, biasanya dengan penambahan vasokonstriktor.

Blok saraf

Teknik-teknik bervariasi mulai dari anestetik infiltrasi di sekitar suatu saraf tunggal (misalnya anestesia gigi) sampai anestesia epidural dan spinal. Pada anestesia spinal (blok intratekal), obat anestetik disuntikkan ke dalam cairan serebrospinal dalam rongga subaraknoid. Pada anestesia epidural, obat anestetik disuntikkan di luar duramater. Anestesia spinal secara teknis jauh lebih mudah daripada anestesia epidural, tetapi teknik anestesia epidural dapat menghilangkan komplikasi pascaanestesia seperti sakit kepala.

Anestesia regional intravena

Obat anestetik disuntikkan secara intravena ke dalam ekstremitas yang ditentukan. Tourniquet digunakan agar obat tidak mencapai sirkulasi sistemik.

6 Obat yang bekerja pada sambungan saraf-otot

Potensial aksi dihantarkan sepanjang saraf motorik sampai ke terminal saraf (gambar atas, ▭), di mana depolarisasi menginisiasi influks ion Ca^{2+} dan melepaskan **asetilkolin** (ACh) melalui proses **eksositosis** (⇨). Asetilkolin berdifusi melewati celah sambungan saraf-otot dan terikat pada reseptor yang terletak pada permukaan membran serabut otot pada endplate motorik (*motor endplate*). Kombinasi yang reversibel dari asetilkolin dan reseptor (gambar bawah, ▨) memicu terbukanya kanal yang selektif kation pada membran endplate, memungkinkan influks ion Na^+ dan lebih sedikit efluks ion K^+. Depolarisasi yang dihasilkan, disebut potensial endplate (*endplate potential*, EPP), mendepolarisasi membran serabut saraf yang berdekatan. Bila cukup besar, depolarisasi ini menyebabkan potensial aksi dan kontraksi otot. Asetilkolin yang dilepaskan ke dalam celah sinaps dihidrolisis dengan cepat oleh enzim asetilkolinesterase (▒), yang terdapat pada membran endplate yang dekat dengan reseptor.

Transmisi neuromuskular dapat ditingkatkan dengan **obat antikolinesterase** (kiri bawah) yang menghambat asetilkolinesterase dan memperlambat hidrolisis asetilkolin pada celah sinaps (lihat Bab 8). *Neostigmin* dan *piridostigmin* digunakan pada terapi **miastenia gravis** dan untuk mengembalikan blok neuromuskular kompetitif setelah pembedahan. Overdosis antikolinesterase menyebabkan asetilkolin berlebihan dan blok depolarisasi pada endplate motorik ('krisis kolinergik'). Efek muskarinik asetilkolin (lihat Bab 7) juga diperkuat oleh antikolinesterase tetapi diblok dengan pemberian atropin. Edrofonium mempunyai durasi kerja yang sangat singkat dan hanya digunakan untuk mendiagnosis miastenia gravis.

Obat yang memblok neuromuskular (kanan) digunakan oleh ahli anestesi untuk merelaksasi otot skelet selama pembedahan dan mencegah kontraksi otot selama terapi kejut listrik (*electroconvulsive therapy*, ECT). Sebagian besar obat pemblok neuromuskular yang berguna secara klinis berkompetisi dengan asetilkolin yang menduduki reseptor, namun tidak menginisiasi pembukaan kanal ion. **Antagonis kompetitif** ini mengurangi depolarisasi endplate yang dihasilkan oleh asetilkolin sampai di bawah ambang batas pembentukan potensial aksi otot sehingga menyebabkan paralisis flaksid. **Bloker yang mendepolarisasi** (***depolarizing blocker***) juga bekerja pada reseptor asetilkolin, namun memicu terbukanya kanal ion. Pembukaan ini tidak dapat dipulihkan oleh antikolinesterase. **Suksametonium** adalah satu-satunya obat dari jenis ini yang digunakan secara klinis.

Beberapa agen (kiri atas) bekerja secara prasinaps dan memblok transmisi neuromuskular dengan mencegah pelepasan asetilkolin.

Asetilkolin

Asetilkolin disintesis di terminal neuron motorik dari kolin dan asetilkoenzim-A dengan bantuan enzim kolin asetiltransferase. Kolin diambil

ke dalam ujung saraf dari cairan ekstraselular oleh suatu pembawa (*carrier*) kolin khusus yang terletak pada membran terminal.

Eksositosis

Asetilkolin disimpan di terminal saraf dalam sitoplasma dan dalam vesikel sinaps yang tertambat pada jalinan sitoskeletal oleh suatu protein yang disebut sinapsin. Ketika potensial aksi mencapai terminal, ion Ca^{2+} masuk dan mengaktivasi suatu protein kinase yang memfosforilasi sinapsin. Hal ini menyebabkan pelepasan vesikel dari tambatannya dan terjadi fusi dengan membran prasinaps. Beberapa ratus 'paket' atau 'kuanta' asetilkolin dilepaskan dalam waktu kurang lebih satu milidetik. Hal ini disebut pelepasan kuanta dan sangat sensitif terhadap konsentrasi ion Ca^{2+} ekstraselular. Ion-ion bivalen, seperti Mg^{2+}, mengantagonis influks Ca^{2+} dan menghambat pelepasan transmitor.

Reseptor asetilkolin

Reseptor ini dapat diaktivasi oleh nikotin sehingga disebut **reseptor nikotinik**.* Kompleks reseptor-kanal merupakan pentamer, dibentuk dari empat subunit protein berbeda ($\alpha\alpha\beta\gamma\varepsilon$ pada orang dewasa) yang melapisi membran, dan tersusun membentuk sebuah pori sentral (kanal) tempat kation (terutama Na^+) mengalir. Molekul asetilkolin yang terikat pada dua subunit-α akan menginduksi perubahan konformasi yang membuka kanal selama kira-kira 1 milidetik.

Miastenia gravis

Miastenia gravis adalah suatu penyakit autoimun di mana terjadi gangguan transmisi neuromuskular. Antibodi imunoglobulin G (IgG) heterogen yang ada dalam sirkulasi menyebabkan hilangnya reseptor asetilkolin fungsional pada otot skelet. Untuk mengatasi kehilangan ataupun kerusakan reseptor, jumlah asetilkolin pada celah sinaps ditingkatkan melalui pemberian **antikolinesterase**. Terapi imunologis meliputi pemberian **prednisolon** atau **azatioprin** (Bab 43). Plasmaferesis, di mana darah diambil dan sel-sel dikembalikan, bisa memperbaiki fungsi motorik, kemungkinan karena plasmaferesis menurunkan kadar kompleks imun. Tindakan timektomi bisa bersifat kuratif.

Obat prasinaps

Obat penghambat pelepasan asetilkolin

Toksin botulinum dihasilkan oleh *Clostridium botulinum* (basil anaerob, lihat Bab 37). Eksotoksin yang dihasilkan luar biasa poten dan mencegah pelepasan asetilkolin melalui pemecahan secara enzimatik protein-protein yang dibutuhkan untuk penempelan vesikel dalam membran prasinaps. *C. botulinum* sangat jarang menyebabkan keracunan makanan yang serius, di mana korban menunjukkan paralisis motorik dan parasimpatik yang progresif. **Toksin botulinum tipe A** digunakan pada terapi distonia tertentu seperti blefarospasme (penutupan mata secara spasmodik) dan spasme hemifasial. Pada keadaan-keadaan ini, toksin dosis rendah disuntikkan ke dalam otot tertentu untuk menghasilkan paralisis yang bertahan selama kurang lebih 12 minggu.

Antibiotik aminoglikosida (misalnya gentamisin) bisa menyebabkan blokade neuromuskular melalui penghambatan influks kalsium yang dibutuhkan untuk eksositosis. Efek yang tidak diharapkan ini biasanya terjadi sebagai hasil interaksi dengan bloker neuromuskular. Miastenia gravis bisa dieksaserbasi.

Obat pemblok neuromuskular kompetitif

Secara umum, obat pemblok neuromuskular kompetitif merupakan molekul padat dan kaku, yang sebagian besar mempunyai dua atom N kuartener. Obat pemblok neuromuskular diberikan melalui suntikan intravena dan terdistribusi dalam cairan ekstraselular. Obat ini tidak melewati sawar darah-otak atau plasenta. Pemilihan obat tertentu seringkali ditentukan oleh efek samping yang ditimbulkannya. Efek samping tersebut termasuk pelepasan histamin, blokade vagal, blokade ganglion, dan aktivitas simpatomimetik. Awitan dan durasi kerja dari obat pemblok neuromuskular tergantung pada dosis, tapi juga tergantung pada faktor-faktor lain (misalnya penggunaan suksametonium sebelumnya, obat anestetik yang digunakan).

Tubokurarin diperkenalkan pada tahun 1942 tetapi tidak digunakan lagi.

Galamin tidak memblok ganglion atau melepas histamin, tetapi menyebabkan takikardia yang tidak diinginkan dengan memblok reseptor muskarinik M_2, suatu subtipe reseptor asetilkolin yang terutama terdapat di jantung (Bab 7). Galamin jarang digunakan.

Pankuronium adalah obat pemblok neuromuskular aminosteroid yang durasi kerjanya relatif panjang. Pankuronium tidak memblok ganglion atau menyebabkan pelepasan histamin. Akan tetapi, pankuronium mempunyai efek pada jantung seperti atropin yang tergantung dosis, yaitu takikardia.

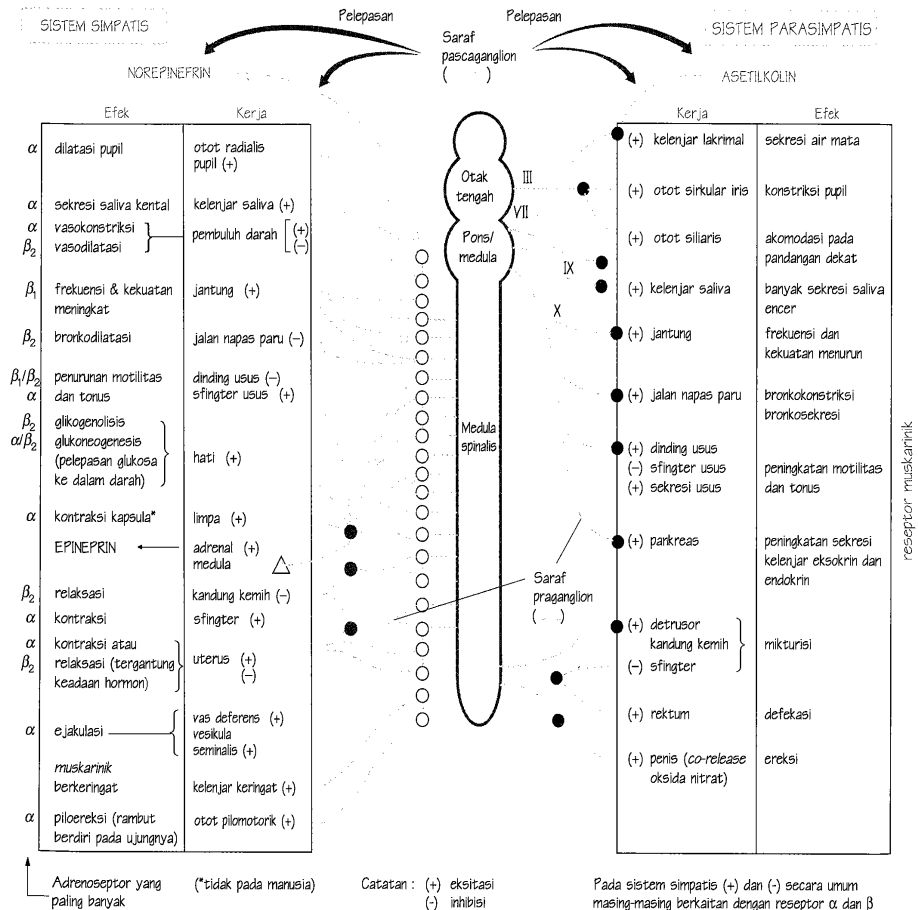
Vekuronium dan atrakurium. Obat-obat ini sering digunakan. Vekuronium tidak mempunyai efek kardiovaskular. Vekuronium tergantung pada inaktivasi oleh hati dan pemulihan dapat terjadi dalam 20-30 menit. Hal tersebut menyebabkan vekuronium menjadi pilihan untuk tindakan yang singkat. Atrakurium mempunyai durasi kerja 15-30 menit. Atrakurium stabil hanya bila disimpan dalam suhu dingin dan pH rendah. Pada pH dan suhu tubuh, atrakurium mengalami dekomposisi spontan dalam plasma sehingga eliminasinya tidak tergantung pada fungsi hati dan ginjal. Atrakurium merupakan obat pilihan pada pasien dengan penyakit hati dan ginjal yang berat. Atrakurium bisa menyebabkan pelepasan histamin, kemerahan pada wajah (*flushing*) dan hipotensi. **Cisatrakurium** merupakan isomer dari atrakurium. Keuntungan utamanya adalah tidak menyebabkan pelepasan histamin dan efek kardiovaskular yang berhubungan.

Rokuronium mempunyai durasi kerja intermediat sekitar 30 menit, namun awitannya cepat (1-2 menit) dibandingkan dengan suksametonium (1-1,5 menit). Rokuronium dilaporkan mempunyai efek kardiovaskular minimal.

Obat pemblok neuromuskular yang mendepolarisasi (*depolarizing neuromuskular blocking drug*)

Suksametonium (suksinilkolin) digunakan karena awitannya yang cepat dan durasi kerjanya yang sangat singkat (3–7 menit). Pada keadaan normal, suksametonium cepat dihidrolisis oleh pseudokolinesterase plasma, namun sebagian kecil orang mewarisi bentuk atipikal dari enzim itu, dan pada individu tersebut blok neuromuskular bisa berlangsung beberapa jam. Suksametonium mendepolarisasi endplate dan, karena obat tidak cepat terdisosiasi dari reseptor, maka dihasilkan aktivitas reseptor yang lebih lama. Depolarisasi endplate yang dihasilkan pada awalnya menyebabkan potensial aksi otot berjalan cepat dan terjadi sentakan serabut otot. Selanjutnya terjadi blok neuromuskular akibat beberapa faktor, termasuk: (i) inaktivasi kanal Na^+ yang sensitif voltase di sekitar membran serabut otot, sehingga potensial aksi tidak dibentuk lagi; dan (ii) transformasi reseptor teraktivasi ke keadaan 'desensitisasi', menjadi tidak responsif terhadap asetilkolin. Kekurangan utama suksametonium adalah bahwa sentakan serabut otot asinkron yang terjadi di awal menyebabkan kerusakan, yang sering menyebabkan nyeri otot di kemudian hari. Kerusakan tersebut juga menyebabkan pelepasan kalium. Pemberian berulang dosis suksametonium bisa menyebabkan bradikardia dalam keadaan tidak ada atropin (efek muskarinik).

* Reseptor nikotinik pentamer juga terdapat pada ganglion otonom dan otak. Reseptor tersebut mempunyai varian subunit α dan β serta farmakologi yang berbeda.

7 Sistem saraf otonom

Berbagai sistem dalam tubuh (misalnya pencernaan, sirkulasi) secara otomatis dikendalikan oleh sistem saraf otonom (dan sistem endokrin). Kendali sistem saraf otonom seringkali melibatkan umpan balik negatif dan terdapat banyak serabut aferen (sensoris) yang membawa informasi ke pusat pada hipotalamus dan medula. Pusat-pusat ini mengendalikan aliran sistem saraf otonom, yang terbagi secara anatomis menjadi dua bagian besar: **sistem simpatis** (kiri) dan **sistem parasimpatis** (kanan). Banyak organ dipersarafi oleh kedua sistem tersebut, yang secara umum memiliki aktivitas berlawanan. Kerja stimulasi simpatis (kiri) dan parasimpatis (kanan) pada jaringan yang berbeda-beda ditunjukkan dalam gambar pada kolom sebelah dalam dan efek yang dihasilkan pada beberapa organ ditunjukkan pada kolom sebelah luar.

Saraf simpatis (kiri, ——) meninggalkan regio torakolumbal medula spinalis (T1–L3) dan bersinaps pada **ganglion paravertebralis** (○) ataupun pada **ganglion pravertebralis** (●) dan membentuk pleksus pada rongga abdomen. Serabut saraf tidak bermielin pascaganglion keluar dari neuron di ganglia dan mempersarafi sebagian besar organ tubuh (kiri, ----).

Zat transmitor yang dilepaskan pada ujung saraf simpatis adalah noradrenalin (**norepinefrin**; kiri atas). Inaktivasi transmitor ini terjadi terutama oleh karena ambilan kembali transmitor ke dalam terminal saraf. Beberapa serabut simpatis praganglion langsung berjalan menuju medula adrenal (△) yang dapat melepaskan adrenalin (**epinefrin**) ke dalam sirkulasi. Norepinefrin dan epinefrin menghasilkan efek pada organ efektor melalui kerja pada **adrenoseptor** α, β_1, atau β_2 (paling kiri).

Pada sistem parasimpatis, serabut praganglion (kanan,——) meninggalkan sistem saraf pusat melalui saraf kranial (khususnya saraf III, VII, IX, dan X) dan akar saraf spinal sakral ketiga dan keempat. Serabut saraf ini seringkali berjalan lebih jauh daripada serabut simpatis, sebelum membentuk sinaps pada ganglion (●) yang sering berada di dalam jaringan itu sendiri (kanan).

Ujung saraf serabut parasimpatis pascaganglion (kanan,---)

melepaskan **asetilkolin** (kanan atas) yang bekerja pada organ efektor (kanan) melalui aktivasi reseptor muskarinik. Asetilkolin yang dilepaskan pada sinaps diinaktivasi oleh enzim asetilkolinesterase.

Semua serabut saraf praganglion (simpatis dan parasimpatis) memiliki selubung mielin dan melepaskan asetilkolin dari terminal saraf. Asetilkolin mendepolarisasi neuron ganglionik melalui aktivasi reseptor nikotinik.

Sebagian kecil saraf otonom tidak melepaskan asetilkolin maupun norepinefrin. Sebagai contoh, nervus kavernosus melepaskan nitrat oksida (*nitric oxide*, NO) di penis. Nitrat oksida merelaksasi otot polos korpus kavernosus (melalui guanosin-3,5-monofosfat siklik (cGMP), Bab 16) yang menyebabkan perluasan ruang lakunar dan terjadi ereksi. **Sildenafil,** yang digunakan pada disfungsi seksual pria, menghambat fosfodiesterase tipe 5 dan memfasilitasi ereksi melalui peningkatan konsentrasi cGMP.

Adrenalin menyerupai sebagian besar efek simpatis, artinya adrenalin merupakan suatu *obat simpatomimetik* (Bab 9). Pada tahun 1904, Elliot mengemukakan bahwa adrenalin merupakan zat transmitor simpatis, namun pada tahun 1910, Dale menekankan bahwa *noradrenalin* lebih menyerupai stimulasi saraf simpatis.

Efek stimulasi simpatis

Efek ini paling mudah diingat dengan memikirkan perubahan apa yang terjadi dalam tubuh sebagai *'fright or flight reaction'*. Perhatikan efek-efek berikut, mana yang merupakan efek eksitasi dan mana yang merupakan efek inhibisi.

1 Dilatasi pupil (lebih banyak cahaya mencapai retina).

2 Dilatasi bronkus (memfasilitasi peningkatan ventilasi).

3 Kekuatan dan denyut jantung meningkat; tekanan darah meningkat (lebih banyak darah untuk aktivitas otot skelet yang meningkat—berlari!)

4 Vasokonstriksi pada kulit dan visera, dan vasodilatasi pada otot skelet (redistribusi darah ke otot yang tepat).

5 Untuk menyediakan energi tambahan, glikogenolisis distimulasi dan kadar glukosa darah meningkat. Terjadi relaksasi saluran pencernaan dan kandung kemih.

Adrenoseptor dibagi menjadi dua tipe utama: *reseptor* α memperantarai efek eksitasi dari amina simpatomimetik, sementara efek inhibisinya secara umum diperantarai oleh *reseptor* β (kecuali pada otot polos usus, di mana stimulasi α merupakan inhibisi, dan pada jantung, di mana stimulasi β merupakan eksitasi). Respons yang diperantarai oleh reseptor α dan β dapat dibedakan dengan: (i) fentolamina dan propranolol yang masing-masing memblok reseptor α dan β *secara selektif;* dan (ii) potensi relatif norepinefrin (NE), epinefrin (E), dan isoprenalin (I) pada jaringan yang berbeda-beda. Tingkatan potensi saat uji respons eksitasi (α) adalah NE > E > I, sedangkan untuk respons inhibisi (β) tingkatannya menjadi terbalik (I >> E > NE).

Adrenoseptor β tidak bersifat homogen. Sebagai contoh, norepinefrin merupakan stimulan yang efektif untuk reseptor β pada jantung, tetapi hanya sedikit berpengaruh atau tidak berpengaruh sama sekali pada reseptor β yang memperantarai vasodilatasi. Berdasarkan perbedaan sensitivitas yang ditimbulkan terhadap obat, reseptor β dibagi menjadi dua jenis: β_1 (jantung, otot polos usus) dan β_2 (bronkus, vaskular, dan otot polos uterus).

Adrenoseptor α dibagi menjadi dua kelas berdasarkan lokasinya, apakah terletak di pascasinaps (α_1) atau prasinaps (α_2). Stimulasi reseptor α_2 oleh norepinefrin yang dilepaskan pada sinaps mengurangi pelepasan transmitor selanjutnya (umpan balik negatif). Reseptor α_2 pascasinaps terdapat pada beberapa jaringan, misalnya otak, otot polos vaskular (namun yang terutama adalah α_1).

Asetilkolin

Asetilkolin adalah zat transmitor yang dilepaskan oleh:

1 Semua saraf otonom praganglion (simpatis dan parasimpatis).

2 Saraf parasimpatis pascaganglion.

3 Beberapa saraf simpatis pascaganglion (yaitu pengatur suhu kelenjar keringat dan serabut vasodilator otot skelet).

4 Saraf ke medula adrenal.

5 Saraf motorik somatik ke endplate otot skelet (Bab 6).

6 Beberapa neuron pada sistem saraf pusat (Bab 22).

Reseptor asetilkolin (kolinoseptor) dibagi menjadi subtipe nikotinik dan muskarinik (sebenarnya ditentukan oleh pengukuran sensitivitas berbagai jaringan masing-masing terhadap obat nikotin dan muskarin).

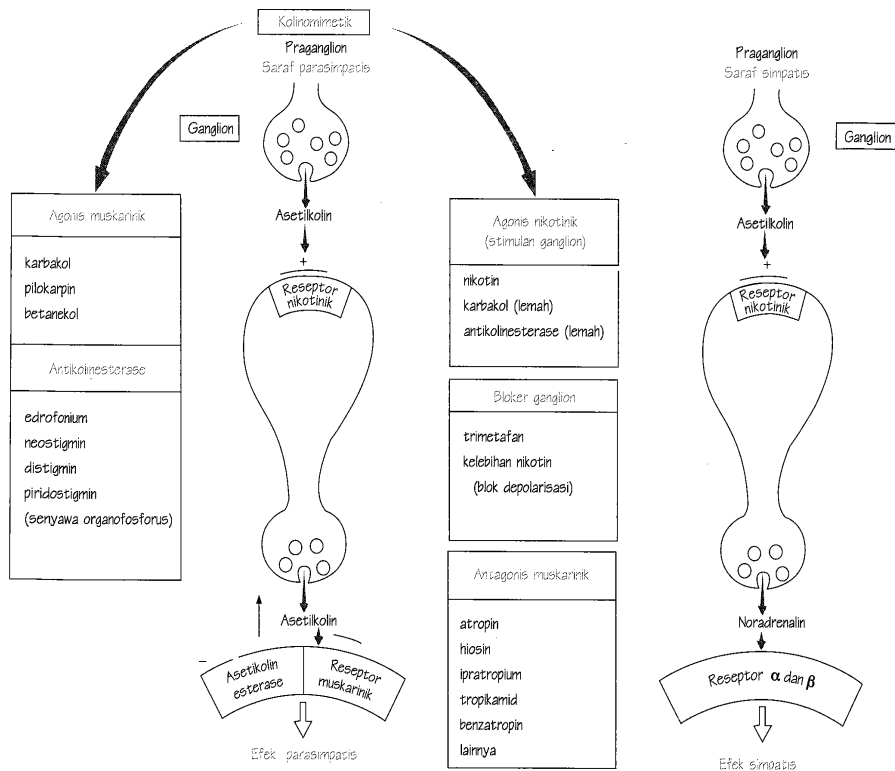
Reseptor muskarinik. Asetilkolin yang dilepaskan pada terminal saraf serabut parasimpatis pascaganglion bekerja pada reseptor muskarinik dan dapat diblok secara selektif oleh atropin. Terdapat lima subtipe reseptor muskarinik, tiga di antaranya sudah diketahui dengan jelas, yaitu M_1, M_2, dan M_3. Reseptor M_1 terdapat pada otak dan sel parietal lambung, reseptor M_2 terdapat pada jantung, dan reseptor M_3 terdapat pada otot polos dan kelenjar. Kecuali **pirenzepin,** yang secara selektif memblok reseptor M_1 (Bab 12), agonis dan antagonis muskarinik yang berguna secara klinis menunjukkan sedikit selektivitas atau tidak sama sekali untuk subtipe reseptor muskarinik yang berbeda-beda.

Reseptor nikotinik terdapat pada ganglion otonom dan medula adrenal, di mana efek asetilkolin (atau nikotin) dapat diblok secara selektif oleh heksametonium. Reseptor nikotinik pada sambungan saraf-otot dari otot skelet tidak diblok oleh heksametonium, namun diblok oleh tubokurarin. Oleh karena itu, reseptor pada ganglion dan sambungan saraf-otot berbeda, meskipun keduanya distimulasi oleh nikotin, sehingga disebut nikotinik.

Kerja asetilkolin

Efek muskarinik terutama bersifat parasimpatomimetik (kecuali berkeringat dan vasodilatasi) dan secara umum merupakan kebalikan efek yang disebabkan oleh stimulasi simpatis. Efek muskarinik meliputi: konstriksi pupil, akomodasi untuk penglihatan dekat (Bab 10), salivasi cair yang sangat banyak, konstriksi bronkus, bronkosekresi, hipotensi (akibat bradikardia dan vasodilatasi), peningkatan motilitas dan sekresi gastrointestinal, kontraksi kandung kemih, dan berkeringat.

Efek nikotinik mencakup stimulasi seluruh ganglion otonom. Akan tetapi, kerja asetilkolin pada ganglion relatif lemah dibandingkan dengan efeknya pada reseptor muskarinik, sehingga efek parasimpatis lebih dominan. Aktivitas nikotinik asetilkolin pada sistem simpatis dapat diperlihatkan, sebagai contoh pada tekanan darah kucing, dengan memblok kerja muskariniknya dengan atropin. Asetilkolin dosis tinggi intravena selanjutnya menyebabkan peningkatan tekanan darah, karena stimulasi ganglion simpatis dan medula adrenal menyebabkan vasokonstriksi dan takikardia.

8 Obat otonom yang bekerja pada sinaps kolinergik

Asetilkolin yang dilepaskan dari terminal saraf parasimpatis pascaganglion (kiri, □) bekerja pada berbagai organ efektor melalui aktivasi **reseptor muskarinik** (□). Efek asetilkolin biasanya eksitasi, namun pengecualian penting terdapat pada jantung, yang menerima serabut kolinergik inhibisi dari vagus (Bab 17). Obat yang menyerupai efek asetilkolin disebut **kolinomimetik** dan dapat dibagi menjadi dua kelompok, yaitu:

- obat yang langsung bekerja pada reseptor (**agonis nikotinik** dan **muskarinik**); dan
- **antikolinesterase,** yang menghambat asetilkolinesterase sehingga secara tidak langsung memungkinkan asetilkolin terakumulasi pada sinaps dan menghasilkan efeknya.

Agonis muskarinik (kiri atas) mempunyai beberapa kegunaan, tetapi **pilokarpin** dan **karbakol** (sebagai tetes mata) kadang digunakan untuk menurunkan tekanan intraokular pada pasien glaukoma (Bab 10). **Betanekol** dahulu digunakan untuk menstimulasi kandung kemih pada retensi urin, namun kini telah digantikan oleh kateter.

Antikolinesterase (kiri bawah) mempunyai efek yang relatif kecil pada ganglion dan terutama digunakan untuk efek nikotiniknya pada sambungan saraf-otot. Antikolinesterase digunakan pada terapi miastenia gravis dan untuk mengembalikan efek relaksan otot kompetitif yang digunakan selama pembedahan (Bab 6).

Antagonis muskarinik (tengah bawah) memblok efek asetilkolin yang dilepaskan dari terminal saraf parasimpatis pascaganglion. Secara umum efek antagonis tersebut dapat dipelajari melalui pemeriksaan seperti pada gambar Bab 7. Akan tetapi, organ efektor parasimpatis mempunyai sensitivitas yang bervariasi terhadap efek antagonis. Sekresi kelenjar saliva, bronkus, dan kelenjar keringat adalah yang paling sensitif terhadap blokade. Dosis antagonis yang lebih tinggi mendilatasi pupil, melumpuhkan akomodasi, dan menyebabkan takikardia melalui blok tonus vagal pada jantung. Dosis yang lebih tinggi ini menghambat kontrol parasimpatis dari saluran gastrointestinal dan kandung kemih. Sekresi asam lambung adalah yang paling resisten terhadap blokade (Bab 12).

Atropin, hiosin (skopolamin), atau antagonis lain digunakan:

1 pada anestesia untuk memblok vagus yang memperlambat jantung dan untuk menghambat sekresi bronkus;
2 untuk mengurangi spasme usus, sebagai contoh pada sindrom iritasi usus (*irritable bowel syndrome*) (Bab 13);
3 pada penyakit Parkinson (misalnya benzatropin, Bab 26);
4 untuk mencegah *motion sickness* (hiosin, Bab 30);
5 untuk mendilatasi pupil pada pemeriksaan oftalmologi (misalnya tropikamid) atau untuk melumpuhkan otot siliaris (Bab 10); dan

6 sebagai bronkodilator pada asma (ipratropium, Bab 11). Transmisi pada ganglion otonom ( ) dapat distimulasi oleh agonis nikotinik (tengah atas) atau diblok oleh obat-obat yang secara spesifik bekerja pada reseptor/ionofor nikotinik neuron ganglionik (tengah). Agonis nikotinik tidak mempunyai kegunaan klinis, tetapi trimetofan, suatu bloker ganglion, mempunyai kegunaan yang terbatas pada anestesia.

Terminal saraf kolinergik pada sistem saraf otonom mensintesis, menyimpan, dan melepaskan asetilkolin dengan cara yang pada prinsipnya sama seperti pada sambungan saraf-otot (Bab 6). Asetilkolinesterase terikat pada membran pra- dan pascasinaps.

Kolinomimetik

Stimulan ganglion

Stimulan ini mempunyai kerja yang sangat luas karena menstimulasi reseptor nikotinik pada kedua neuron ganglion parasimpatis dan simpatis. Efek simpatis meliputi vasokonstriksi, takikardia, dan hipertensi. Efek parasimpatis meliputi peningkatan motilitas usus dan peningkatan sekresi kelenjar saliva dan bronkus. Stimulan ini tidak mempunyai kegunaan klinis.

Agonis muskarinik

Agonis ini secara langsung mengaktivasi reseptor muskarinik dan biasanya menimbulkan efek eksitasi. Pengecualian penting terdapat pada jantung, di mana aktivasi reseptor M_2 yang dominan mempunyai efek inhibisi pada denyut dan kekuatan kontraksi (atrium). Reseptor M_2 secara negatif dipasangkan oleh protein G (G_I) ke adenilat siklase, yang menjelaskan efek inotropik negatif asetilkolin. Subunit G_I (β) secara langsung meningkatkan konduktansi K^+ pada jantung yang menyebabkan hiperpolarisasi dan bradikardia (Bab 17). Asetilkolin menstimulasi sekresi kelenjar dan menyebabkan kontraksi otot polos melalui aktivasi reseptor M_3, yang dipasangkan ke pembentukan inositol –1, 4, 5, trifosfat ($InsP_3$) dan diasilgliserol (Bab 1). $InsP_3$ meningkatkan Ca^{2+} sitosol, sehingga memicu kontraksi otot atau sekresi kelenjar. Suntikan asetikolin intravena secara tidak langsung menyebabkan vasodilatasi melalui pelepasan nitrat oksida (NO) dari sel endotel vaskular (Bab 16). Akan tetapi, sebagian besar pembuluh darah tidak mempunyai persarafan parasimpatis sehingga fungsi fisiologis reseptor muskarinik vaskular tidak jelas.

Ester kolin

Karbakol dan **betanekol** merupakan senyawa kuaterner yang tidak dapat menembus sawar darah-otak. Kerja karbakol dan betanekol jauh lebih panjang daripada kerja asetilkolin karena tidak dihidrolisis oleh kolinesterase.

Pilokarpin memiliki atom N tersier, yang menyebabkan peningkatan kelarutan dalam lemak. Hal ini memungkinkan obat menembus kornea ketika digunakan secara topikal dan memasuki otak saat diberikan secara sistemik.

Antikolinesterase

Antikolinesterase secara tidak langsung bersifat kolinomimetik. Obat antikolinesterase yang banyak digunakan merupakan senyawa kuaterner yang tidak dapat melewati sawar darah–otak dan mempunyai efek sentral yang dapat diabaikan. Obat ini secara oral absorpsinya buruk. **Fisostigmin** (eserin) adalah suatu amina tersier dan kelarutannya dalam lemak jauh lebih tinggi. Fisostigmin diabsorpsi dengan baik setelah pemberian secara oral atau lokal (misalnya sebagai obat tetes mata) dan masuk sampai ke dalam otak.

Mekanisme kerja

Awalnya, asetilkolin terikat ke tempat aktif pada esterase dan mengalami hidrolisis, menghasilkan kolin bebas dan enzim terasetilasi. Pada langkah kedua, ikatan kovalen asetil-enzim diputuskan dengan penambahan air. **Edrofonium** adalah contoh utama antikolinesterase yang reversibel. Edrofonium terikat ke tempat aktif enzim dengan gaya elektrostatik. Edrofonium tidak membentuk ikatan kovalen dengan enzim, sehingga mempunyai durasi kerja sangat pendek (2–10 menit). Ester karbamat (misalnya **neostigmin** dan **piridostigmin**) mengalami dua proses yang sama seperti asetilkolin, tetapi pemecahan enzim yang mengalami karbamilasi jauh lebih lambat (30 menit sampai 6 jam). Agen-agen organofosforus (misalnya **ekotiopat**) memfosforilasi tempat aktif enzim. Ikatan kovalen fosforus-enzim sangat stabil dan enzim diinaktivasi selama ratusan jam. Karena hal tersebut, senyawa organofosforus lebih cenderung dianggap sebagai antikolinesterase ireversibel. Senyawa tersebut sangat toksik dan digunakan sebagai insektisida (paration, malation) dan senjata kimia (misalnya gas sarin).

Efek antikolinesterase pada umumnya sama dengan efek yang dihasilkan oleh agonis muskarinik yang bekerja secara langsung, tetapi selain itu transmisi pada sambungan saraf-otot juga mengalami potensiasi. Inhibitor kolinesterase menyebabkan vasodilatasi lebih sedikit daripada agonis yang bekerja langsung, karena inhibitor kolinesterase hanya bisa bekerja pada (beberapa) pembuluh darah yang memiliki persarafan kolinergik. Selain itu, stimulasi ganglion simpatis bisa melawan efek vasodilator obat. Hanya antikolinesterase dosis toksik yang dapat menyebabkan bradikardia dan hipotensi bermakna.

Dosis toksik pada awalnya menyebabkan tanda-tanda stimulasi muskarinik yang ekstrim: miosis, salivasi, berkeringat, konstriksi bronkus, bronkosekresi, muntah, dan diare. Stimulasi berlebihan pada reseptor nikotinik bisa menghambat depolarisasi neuromuskular. Bila obat tersebut larut lemak (misalnya fisostigmin, senyawa organofosforus), maka bisa terjadi kejang, koma, dan henti napas. Nukleofil kuat (misalnya **pralidoksim**) bisa memecah ikatan fosforus-enzim yang pada awalnya dibentuk oleh senyawa organofosforus dan 'meregenerasi' enzim. Selanjutnya proses ini menjadi tidak mungkin karena proses '*ageing*' memperkuat ikatan fosforus-enzim.

Antagonis reseptor kolinergik

Bloker ganglion

Obat ini menyebabkan hipotensi, midriasis, mulut kering, anhidrosis, konstipasi, retensi urin, dan impotensi. Trimetafan diberikan melalui infus intravena untuk menghasilkan hipotensi terkontrol selama prosedur pembedahan tertentu.

Antagonis muskarinik (antimuskarinik)

Atropin terdapat dalam *Atropa belladonna.* Atropin merupakan stimulan sentral yang lemah, terutama pada nukleus vagus, dan pada dosis rendah sering menyebabkan bradikardia. Dosis yang lebih tinggi menyebabkan takikardia. **Hiosin** (*skopolamin*) mempunyai efek sedasi yang lebih kuat daripada atropin dan sering menyebabkan rasa kantuk dan amnesia. Dosis toksik dari kedua obat tersebut menyebabkan eksitasi, agitasi, halusinasi, dan koma. Efek antagonis muskarinik dapat dipelajari pada gambar di Bab 7. Siswa harus memahami mengapa obat-obatan ini menyebabkan dilatasi pupil, penglihatan kabur, mulut kering, konstipasi, dan kesulitan berkemih.

Obat yang bekerja pada saraf simpatis

Simpatomimetik

Bekerja tidak langsung
efedrin
amfetamin
(tiramin)
kokain

Bekerja langsung
AGONIS α
α_1/α_2
norepinefrin
epinefrin
α_2
klonidin
metilnorepinefrin α
α_1
fenilefrin
metaraminol

AGONIS β
β_1/β_2
epinefrin
isoprenalin
β_2
salbutamol
terbutalin
β_1
norepinefrin
dobutamin

Terminal saraf noradrenergik

Menggeser NE
tirosin
tirosin
tirosin hidroksilase
dopa
dopa dekarboksilase
dopamin (DA)
DA
NE
dopamin β-hidroksilase
NE
NE
NE
NE
NE
NE
NE
Ambilan 1
Ambilan 1
Ambilan 2
Inaktivasi
Metabolit
MAO
Metabolit-metabolit yang mengalami deaminasi
Mencegah penumpukan
Mencegah pelepasan
ATP
cAMP
adenilat siklase
reseptor α_2
Ca^{2+}
MAO COMT
reseptor β adenilat siklase
reseptor α_1 fosfolipase C
ATP
cAMP
$InsP_3$ + DG
Efek simpatis

Bloker neuron adrenergik
reserpin
guanetidin
betanidin

Antagonis adrenoseptor

BLOKER α
α_1/α_2
fenoksibenzamin
fentolamin
α_1
prazosin

BLOKER β
β_1/β_2
propranolol †
nadolol ††
timolol †
oksprenolol †*
pindolol*
karvedilol
β_1 (kardioselektif)
metoprolol †
atenolol ††
asebutolol *

* Aktivitas agonis parsial
† Paling larut dalam lemak
†† Sedikit larut dalam lemak

Sistem saraf simpatis penting pada organ-organ pengatur seperti jantung dan pembuluh darah perifer (Bab 15 dan 18). Transmitor yang dilepaskan dari ujung saraf simpatis adalah **norepinefrin (NE)** (noradrenalin, ⇨) namun, sebagai respons terhadap stres, **epinefrin** (adrenalin) juga dilepaskan dari medula adrenal. Katekolamin ini diinaktivasi teruama melalui **ambilan kembali (*reuptake*, ➡)**.

Simpatomimetik (kiri) adalah obat yang menyerupai norepinefrin dan epinefrin baik secara parsial ataupun secara keseluruhan. Obat-obat ini bekerja baik secara langsung pada adrenoseptor α dan/atau β (kiri, kolom terbuka), atau **secara tidak langsung** pada terminal prasinaps (kiri atas, berarsir), biasanya dengan menyebabkan pelepasan norepinefrin (⇨). Efek stimulasi adrenoseptor dapat dilihat pada gambar di Bab 7.

Agonis adrenoseptor β_2 menyebabkan dilatasi bronkus dan digunakan pada terapi asma (Bab 11). Agonis ini juga digunakan untuk merelaksasi otot uterus dalam usaha untuk mencegah persalinan praterm. **Agonis adrenoseptor β_1** (dobutamin) kadang-kadang digunakan untuk menstimulasi kekuatan kontraksi jantung pada gagal jantung berat dengan curah jantung yang rendah (Bab 18). **Agonis α_1** (misalnya **fenilefrin**) digunakan sebagai midriatikum (Bab 10) dan pada berbagai preparat dekongestan yang banyak dikenal. **Agonis α_2**, misalnya **klonidin** dan **metildopa** (yang bekerja setelah diubah menjadi metilnorepinefrin-α, suatu transmitor palsu) adalah obat-obat hipotensif yang bekerja secara sentral (Bab 15).

Amin simpatomimetik yang bekerja terutama dengan menyebabkan **pelepasan norepinefrin** (misalnya **amfetamin**) memiliki selektivitas α_1/α_2 terhadap norepinefrin. **Efedrin**, selain menyebabkan pelepasan norepinefrin, juga mempunyai efek bekerja secara langsung. Efek efedrin menyerupai efek epinefrin, namun durasi kerjanya jauh lebih panjang. Efedrin merupakan suatu stimulan sentral yang ringan, tetapi amfetamin, yang lebih mudah masuk ke dalam otak, mempunyai efek stimulan yang jauh lebih hebat terhadap mood dan kesigapan serta mempunyai efek depresi pada nafsu makan. Amfetamin dan obat-obat yang serupa mempunyai potensi penyalahgunaan yang tinggi serta jarang digunakan (Bab 31).

Antagonis adrenoseptor β (bloker β) (kanan bawah) adalah obat yang penting pada terapi hipertensi (Bab 15), angina (Bab 16), aritmia jantung (Bab 17), gagal jantung (Bab 18), dan glaukoma (Bab 10). **Antagonis adrenoseptor α (bloker α)** (kanan atas) mempunyai kegunaan klinis yang terbatas. **Prazosin,** suatu antagonis α_1 selektif, kadang-kadang digunakan pada terapi hipertensi.

Fenoksibenzamin, suatu antagonis yang ireversibel, digunakan untuk memblok efek α dari sejumlah besar katekolamin yang dilepaskan oleh tumor medula adrenal (feokromositoma). Banyak bloker α sudah (dan sedang) digunakan pada terapi penyakit oklusi vaskular perifer, namun biasanya hanya sedikit yang berhasil.

Obat-obat yang memblok neuron adrenergik (kanan atas, berarsir) mendepresi terminal saraf dari norepinefrin (reserpin) atau mencegah pelepasannya. Obat ini digunakan sebagai obat hipotensi (Bab 15).

Ambilan kembali (*reuptake*) norepinefrin oleh suatu sistem transpor dengan afinitas tinggi (Ambilan 1) pada terminal saraf 'menangkap kembali' sebagian besar transmitor dan ini merupakan cara utama untuk menghentikan efek kerjanya. Suatu sistem transpor serupa (ekstraneuronal) (Ambilan 2) terdapat pada jaringan, namun kurang selektif dan kurang mudah tersaturasi.

Monoamin oksidase (MAO) dan **katekol-O-metil-transferase (COMT)** adalah enzim yang tersebar luas yang mengkatabolisme katekolamin. Inhibisi terhadap MAO dan COMT mempunyai efek potensiasi kecil pada respons terhadap stimulasi saraf simpatis atau katekolamin yang disuntikkan (norepinefrin, epinefrin) karena katekolamin sebagian besar diinaktivasi melalui ambilan kembali.

Adrenoseptor α_1 terletak di pascasinaps. Aktivasinya pada beberapa jaringan (misalnya otot polos, kelenjar saliva) menyebabkan peningkatan inositol-1,4,5-trisfosfat dan selanjutnya meningkatkan kalsium sitosolik (Bab 1), yang memicu vasokontriksi atau sekresi kelenjar.

Adrenoseptor α_2 terletak pada terminal saraf noradrenergik. Aktivasinya oleh norepinefrin menghambat adenilat siklase. Selanjutnya penurunan cAMP akan menutup kanal Ca^{2+} dan menghentikan pelepasan transmitor.

Aktivasi **adrenoseptor β** menyebabkan stimulasi adenilat siklase, kemudian meningkatkan perubahan adenosin trifosfat (ATP) menjadi cAMP. AMP siklik (cAMP) berperan sebagai '*second messenger*' yang memperkuat aktivasi reseptor dan respons.

Simpatomimetik

Simpatomimetik yang bekerja secara tidak langsung

Simpatomimetik yang bekerja secara tidak langsung menyerupai struktur norepinefrin yang ditranspor oleh Ambilan 1 ke dalam terminal saraf, di mana simpatomimetik menggeser norepinefrin vesikular ke dalam sitoplasma. Beberapa norepinefrin dimetabolisme oleh MAO, namun sisanya dilepaskan oleh transpor yang diperantarai pembawa (*carrier*) untuk mengaktivasi adrenoseptor.

Amfetamin resisten terhadap MAO. Aksi perifer (misalnya takikardia, hipertensi) dan aksi stimulan sentralnya terutama disebabkan oleh pelepasan katekolamin. **Deksamfetamin** dan **metilfenidat** kadang-kadang digunakan pada anak yang hiperkinetik. Dexamfetamin dan **modafinil** mungkin berguna pada narkolepsi. Ketergantungan pada obat-obat seperti amfetamin sering terjadi (Bab 31).

Kokain, selain sebagai anestetik lokal (Bab 5), merupakan simpatomimetik karena kokain menghambat ambilan kembali norepinefrin oleh terminal saraf. Kokain mempunyai efek stimulan sentral yang kuat sehingga sering disalahgunakan (Bab 31).

Simpatomimetik yang bekerja secara langsung

Efek obat simpatomimetik pada manusia tergantung spesifisitas reseptor (α dan/atau β) dan refleks kompensasi yang ditimbulkannya.

Epinefrin dan **norepinefrin** dirusak dalam usus dan mempunyai durasi kerja pendek bila disuntikkan karena adanya ambilan dan metabolisme. Epinefrin meningkatkan tekanan darah dengan meningkatkan frekuensi dan kekuatan denyut jantung (efek β_1). Stimulasi reseptor α pembuluh darah menyebabkan vasokonstriksi (visera, kulit), tetapi stimulasi β_2 menyebabkan vasodilatasi (otot skelet) dan akhirnya resistensi perifer total bisa menurun.

Norepinefrin mempunyai sedikit efek atau tidak sama sekali pada reseptor β_2 pembuluh darah, dan karena itu vasokonstriksi yang diperantarai reseptor α tidak dilawan. Terjadinya peningkatan tekanan darah akibat hal tersebut akhirnya akan memperlambat jantung, biasanya mengatasi aksi stimulan β_1 secara langsung pada frekuensi denyut jantung.

Epinefrin yang diberikan melalui suntikan mempunyai kegunaan penting pada terapi *syok anafilaktik* (Bab 11).

Obat yang selektif reseptor β

Isoprenalin menstimulasi semua reseptor β, meningkatkan frekuensi dan kekuatan denyut jantung, serta menyebabkan vasodilatasi. Efek-efek tersebut menyebabkan penurunan tekanan diastolik dan tekanan arteri rata-rata dengan sedikit perubahan pada tekanan sistolik.

Agonis adrenoseptor β_2 adalah obat yang relatif selektif, menyebabkan bronkodilatasi pada dosis yang menyebabkan efek minimal pada jantung. Agonis ini resisten terhadap MAO dan kemungkinan tidak diambil kembali ke dalam neuron. Penggunaan utamanya adalah pada terapi asma (Bab 11).

Antagonis adrenoseptor

Bloker α

Bloker α menurunkan tonus arteriol dan vena, menyebabkan penurunan resistensi perifer dan hipotensi (Bab 15). Obat ini memulihkan efek penekanan epinefrin, karena efek vasodilatornya yang diperantarai oleh β_2 tidak dilawan oleh vasokonstriksi yang diperantarai α, dan resistensi perifer akan menurun (kebalikan epinefrin). Bloker α menyebabkan refleks takikardia, yang lebih hebat dengan obat-obat nonselektif yang juga memblok reseptor prasinaps α_2 pada jantung, karena pelepasan norepinefrin yang terjadi menstimulasi reseptor β jantung selanjutnya. **Prazosin,** suatu antagonis α_1 selektif, menyebabkan takikardia yang relatif ringan.

Bloker β

Bloker β bervariasi dalam hal *kelarutan dalam lemak* dan *kardioselektivitasnya*. Akan tetapi, kesemuanya memblok reseptor β_1 dan sama efektifnya dalam menurunkan tekanan darah dan mencegah angina. Obat yang lebih larut lemak akan lebih cepat diabsorpsi dalam usus, lebih banyak mengalami metabolisme lintas pertama dalam hati, dan lebih cepat dieliminasi. Obat tersebut juga lebih mungkin menembus otak dan menyebabkan efek sentral (misalnya mimpi-mimpi buruk). *Kardioselektivitasnya* relatif dan berkurang dengan peningkatan dosis. Akan tetapi, blokade β_1 selektif cenderung menyebabkan vasokonstriksi perifer yang lebih ringan (tangan dan kaki dingin) dan tidak mengurangi respons hipoglikemia yang diinduksi oleh olahraga (stimulasi glukoneogenesis dalam hati diperantarai oleh reseptor β_2). Obat kardioselektif bisa mempunyai aktivitas β_2 yang cukup untuk mempresipitasi bronkospasme berat pada pasien asma dan mereka harus menghindari penggunaan bloker β. Beberapa bloker β mempunyai *aktivitas simpatomimetik intrinsik* (yaitu agonis parsial, Bab 2). Kepentingan klinis obat tersebut masih diperdebatkan, lihat Bab 16.